

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号
特表2000-506398
(P2000-506398A)

(43)公表日 平成12年5月30日 (2000.5.30)

(51)Int.Cl.⁷
A 61 B 6/03識別記号
375
330F I
A 61 B 6/03テマコード⁷ (参考)
375
330C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 77 頁)

(21)出願番号 特願平9-514356
 (86) (22)出願日 平成8年9月30日 (1996.9.30)
 (85)翻訳文提出日 平成10年4月6日 (1998.4.6)
 (86)国際出願番号 PCT/US96/15680
 (87)国際公開番号 WO97/12550
 (87)国際公開日 平成9年4月10日 (1997.4.10)
 (31)優先権主張番号 08/539, 859
 (32)優先日 平成7年10月6日 (1995.10.6)
 (33)優先権主張国 米国 (US)
 (31)優先権主張番号 08/648, 495
 (32)優先日 平成8年5月15日 (1996.5.15)
 (33)優先権主張国 米国 (US)

(71)出願人 ピー エイチ ピー エル シー
 アメリカ合衆国 ミズーリ 63005 セン
 ト ルイス アストン ウェイ 1801
 (72)発明者 ベー キョンティー ティー
 アメリカ合衆国 ミズーリ 63108 セン
 ト ルイス サウス キングズハイウェイ
 18 アパートメント 5エイチ
 (72)発明者 ヘイケン ジェイ ピー
 アメリカ合衆国 ミズーリ 63005 セン
 ト ルイス アストン ウェイ 1801
 (74)代理人 弁理士 鈴木 弘男

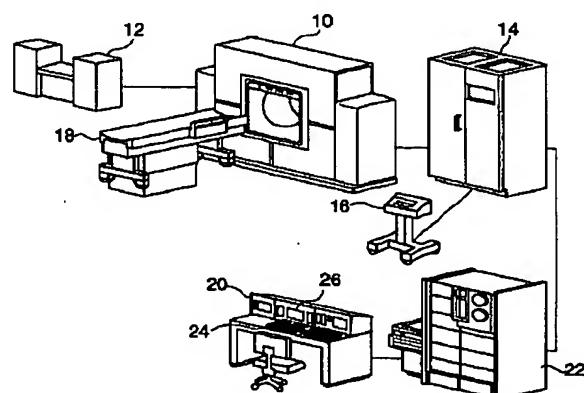
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 フィードバックによるCTコントラスト増強の予測方法および装置

(57)【要約】

特定体質をもつ人の心臓血管系の生理学的構造の数学的モデルに基づいて予測増強レベルを分析し、許容可能な増強レベルが予測されるまで、注入プロトコルを更新し、最適スキャン時間を決定し、かつCTスキャナ(10)および造影剤注入器を制御することにより、造影剤の最適注入プロトコルを予測する方法および装置。

FIG.1



【特許請求の範囲】

1. 患者に固有の複数のパラメータをもつ患者の組織を、コンピュータ断層撮影を用いてスキャンニングする方法であって、スキャンすべき組織を、血管内注入される造影剤で増強する方法において、

　造影剤の注入プロトコルを選択する段階と、

　注入プロトコルを実施する前に、組織増強レベルを、注入プロトコルおよび患者特定のパラメータに基づいて、注入後の経過時間の関数として予測する段階と、

　予測組織増強レベルに基づいて、最適スキャンのためのパラメータの組を決定する段階と、

　最適スキャンパラメータの予め定めた組に従ってスキャンを行なう段階とかなることを特徴とする方法。

2. 前記組織増強レベルを予測する段階が、

　患者の心臓血管系の全体に亘る造影剤移送を定める数学的モデルをつくる段階と、

　該数学的モデルに、患者に固有のパラメータとして、患者特定情報およびコントラスト増強の生理学的パラメータに影響を与える造影剤特定情報を入力する段階と、

　数学的モデルを用いて、時間の関数として造影剤濃度を計算する段階とを有する、請求の範囲第1項に記載の方法。

3. 前記数学的モデルをつくる段階が、

　血管を表す血管隔室および臓器を表す臓器隔室を含む人の心臓血管系の隔室モデルをつくる段階と、

　各血管隔室への造影剤移送を定める少なくとも1つの微分方程式を割り当てる段階と、

　各臓器隔室への造影剤移送を定める少なくとも1つの微分方程式を割り当てる段階とを有する、請求の範囲第2項に記載の方法。

4. 各血管隔室に標準流入血流および標準血管体積を割り当てる段階と、

各臓器隔室に標準流入血流、標準毛細血管体積および標準血管外体積を割り当てる段階と、

各血管隔室および各臓器隔室の標準流入血流を、標準心拍出量に対する患者の心拍出量の比に比例するように調節する段階と、

各臓器隔室の標準毛細血管体積および標準血管外体積を、標準血液体積に対する患者の血液体積の比に比例するように調節する段階とを更に有する、請求の範囲第3項に記載の方法。

5. 前記各臓器隔室が毛細血管隔室および血管外隔室に更に細分され、各臓器隔室に少なくとも1つの微分方程式を割り当てる段階が、各毛細血管隔室および各血管外隔室に少なくとも1つの微分方程式を割り当てることからなる、請求の範囲第4項に記載の方法。

6. 前記入力段階が、

透過性ファクタを入力する段階と、

患者の特質を入力する段階と、患者の血液体積を入力する段階と、

患者の心拍出量を入力する段階と、

造影剤の濃度値を入力する段階と、

注入方法を入力する段階と、

注入時間を入力する段階と、

注入量を入力する段階とからなる、請求の範囲第2項に記載の方法。

7. 前記患者の特質を入力する段階が、患者の年齢、性、体重および身長を入力することからなる、請求の範囲第6項に記載の方法。

8. 前記患者の血液体積を入力する段階が、患者の血液体積を計算する段階を有する、請求の範囲第7項に記載の方法。

9. 前記患者の心拍出量を入力する段階が、標準心拍出量を計算する段階と、標準心拍出量に対する患者の心拍出量の比に比例する標準心拍出量を調節する段階とを有する、請求の範囲第8項に記載の方法。

10. 計算された造影剤濃度を、計算された断層撮影増強単位で表される組織増強レベルに変換する段階と、

計算された断層撮影増強単位の組織増強レベルを、時間の関数として表示す

る段階とを更に有する、請求の範囲第2項に記載の方法。

11. 特定の注入プロトコルにより血管内注入された造影剤を受け入れる患者の特定組織の組織増強レベルを、時間の関数として予測する方法において、

患者の心臓血管系の数学的モデルをつくる段階を有し、該モデルは、前記心臓血管系を通る造影剤の移送を数学的に定め、

該数学的モデルに、造影剤の移送に影響を与える複数の患者特定パラメータを入力する段階と、

前記モデルを使用して、前記組織中の造影剤の予測濃度を、前記特定の注入プロトコルに対する応答時間の関数として計算する段階と、

造影剤の前記予測濃度を、時間の関数としての前記組織増強レベルを表す時間の関数として表示する段階とを更に有することを特徴とする方法。

12. パラメータの組を、前記特定の注入プロトコルに対応する前記モデルに入力する段階を更に有し、前記予測濃度はこれに応答する、請求の範囲第11項に記載の方法。

13. 最小閾値と前記組織増強レベルとを比較して、許容可能な組織増強レベルの開始時点と、CTスキャンを行なうことができる前記許容可能な組織増強レベルの継続時間とを決定する段階を更に有する、請求の範囲第12項に記載の方法。

14. 前記数学的モデルは、前記心臓血管系の主要臓器および血管を表す複数の隔室を有し、前記各隔室は少なくとも1つの微分方程式により特徴付けられる、請求の範囲第13項に記載の方法。

15. 前記数学的モデルはコンピュータプログラムで具現される、請求の範囲第14項に記載の方法。

16. 所与の患者特質および特定の造影剤注入プロトコルについて、患者の構造特定CT増強レベルを予測するようにプログラムされたコンピュータにおいて、

メモリを備えたコンピュータと、

該メモリ内のコンピュータプログラムとを有し、該プログラムは、造影剤増強の生理学的パラメータに影響を与える、患者特定情報および造影剤特定情報を受け入れる手段と、オペレータが選択した臓器特定造影剤濃度を時間の関数

として計算しあつ出力する手段とを備えていることを特徴とするコンピュータ。

17. 前記臓器特定造影剤濃度を計算する手段は、血管を表す血管隔室および臓器を表す臓器隔室を含む人の心臓血管系の数学的隔室モデルと、

各血管隔室への造影剤移送を定める少なくとも1つの微分方程式と、

各臓器隔室への造影剤移送を定める少なくとも1つの微分方程式とからなる、請求の範囲第16項に記載のコンピュータ。

18. 前記コンピュータプログラムが更に、

各血管隔室に標準流入血流および標準血管体積を割り当てる手段と、

各臓器隔室に標準流入血流、標準毛細血管体積および標準血管外体積を割り当てる手段と、

各血管隔室および各臓器隔室の標準流入血流を、標準心拍出量に対する患者の心拍出量の比に比例するように調節する手段と、

各臓器隔室の標準毛細血管体積および標準血管外体積を、標準血液体積に対する患者の血液体積の比に比例するように調節する手段とを更に有する、請求の範囲第17項に記載のコンピュータ。

19. 前記コンピュータプログラムが更に、各臓器隔室を毛細血管隔室および血管外隔室に更に細分する手段を有し、各臓器隔室に少なくとも1つの微分方程式を割り当てる段階が、各毛細血管隔室および各血管外隔室に少なくとも1つの微分方程式を割り当てることからなる、請求の範囲第18項に記載のコンピュータ。

20. 前記コンピュータプログラムが更に、計算された造影剤濃度を計算された断層撮影増強単位に変換する手段と、臓器の増強レベルを、計算された断層撮影増強単位で、時間の関数として表示する手段とを有する、請求の範囲第19項に記載のコンピュータ。

21. コンピュータ断層撮影機械と、

コンピュータ断層撮影機械の作動を制御するための、前記機械に接続されるメモリを備えたコンピュータと、

前記コンピュータメモリのコンピュータプログラムとを有し、該コンピュータプログラムが、所与の患者特質および特定の造影剤注入プロトコルについて、

患者の構造特定CT増強レベルを予測する手段を備えていることを特徴とするコンピュータ断層撮影機械。

22. 前記コンピュータプログラムが、

注入プロトコルを実施する前に、臓器増強レベルを、注入プロトコルおよび患者特定のパラメータに基づいて、注入プロトコルの実施後の経過時間の関数として予測する手段と、

予測増強レベルに基づいて、最適スキャン開始時点および最適スキャン継続時間を決定する手段と、

予め定めたスキャン開始時点およびスキャン継続時間に従ってスキャンを行なう手段とを有する、請求の範囲第21項に記載のコンピュータ断層撮影機械。

23. 患者に固有の複数のパラメータをもつ患者の組織を、コンピュータ断層撮影を用いてスキャンニングするための注入プロトコルのパラメータの組を決定する方法であって、スキャンすべき組織を、血管内注入される造影剤で増強する方法において、

患者特定パラメータおよび特定注入プロトコルに基づいて、注入後の経過時間の関数として、スキャンすべき組織の組織増強レベルからなる組織増強関数をつくる段階と、

予測増強関数に基づいて、最適スキャンのための注入プロトコルパラメータの組を決定する段階とからなることを特徴とする方法。

24. 前記最適スキャンのためのパラメータの組を決定する段階が、予測組織増強関数を用いて注入速度と、組織増強レベルの、予め選択した閾値を超えると予測される造影剤体積とを決定することからなる、請求の範囲第23項に記載の方法。

25. 前記組織増強レベルが閾値を超えると予測されるまで、パラメータの組を調節する段階を更に有する、請求の範囲第24項に記載の方法。

26. 前記パラメータの組は、予測組織増強関数が特定スキャン時間に少なくともほぼ等しい時間だけ閾値より上に維持されるまで、連続的に調節される、請求の範囲第25項に記載の方法。

27. 前記パラメータの組を調節する段階は、注入速度および注入体積を選択する

ことからなる、請求の範囲第26項に記載の方法。

28. 前記最適スキャンのためのパラメータの組を決定する段階が、予測組織増強関数が最大になる特定スキャン時間に等しい最適スキャン時間を決定することからなる、請求の範囲第23項に記載の方法。

29. 前記最適スキャン時間を決定する段階が、特定スキャン時間に等しい連続時間に亘って予測増強関数を積分すること、および最適スキャン時間として、最大積分値をもつ時間を選択することからなる、請求の範囲第28項に記載の方法。

30. 造影剤の注入前に、患者に固有のパラメータおよび特定注入プロトコルに基づいて、注入後の経過時間の関数として患者の対象領域について領域増強レベルを予測する段階と、

注入プロトコルを開始する段階と、

注入開始後の所定経過時点で、対象領域の実増強レベルを連続的に測定して、実領域増強関数をつくる段階と、

予測領域増強関数と実領域増強関数との関係に基づいて補正ファクタを計算する段階とを更に有する、請求の範囲第23項に記載の方法。

31. 患者に固有の複数のパラメータの少なくとも1つが未知の値を有し、領域増強関数を予測する段階が、

心臓血管系の数学的モデルをつくる段階を有し、該モデルは、心臓血管系を通る造影剤の移送を数学的に定め、

未知の患者パラメータについての複数の選択肢をモデルに入力して、各選択肢のメンバからなる組をもつ選択的領域増強関数の組をつくる段階と、

選択的領域増強関数の組から予測領域増強関数を選択する段階からなる、請求の範囲第30項に記載の方法。

32. 前記選択的領域増強関数の組から予測領域増強関数を選択する段階が、
実領域増強関数と、選択的領域増強関数の組のメンバとを比較する段階と、
選択的領域増強関数の組から、実増強関数に最も近いメンバを選択する段階
とからなる、請求の範囲第31項に記載の方法。

33. 前記選択的領域増強関数の組からメンバを選択する段階が、

選択的域増強関数の組のメンバをグラフ化する段階と、
実領域増強関数をグラフ化する段階と、
注入開始時点から注入後の所定時間まで実領域増強グラフを積分する段階と

所定時点での選択的領域増強グラフのどのメンバが、所定時点での実領域増強グラフの積分面積に最も近いかを決定する段階とからなる、請求の範囲第32項に記載の方法。

34. 前記スキャンすべき組織は対象領域とは異なっており、補正ファクタを用いて予測組織増強関数を較正する段階が、

予測領域増強関数を作るのに使用された未知の患者パラメータに選択される選択肢を数学的モデルに入力する段階と、

修正された予測組織増強関数をつくる段階とからなる、請求の範囲第31項に記載の方法。

35. 前記最適スキャンのためのパラメータの組を決定する段階が、

修正された予測組織増強関数を使用して、最適スキャン遅延を決定し、組織の閾増強レベルと一致するように組織のスキャニングを立ち上がらせることからなる、請求の範囲第34項に記載の方法。

36. 実際の増強レベルを連続的に測定する段階が、対象領域の低用量プリスキャニングを用いて行なわれる、請求の範囲第30項に記載の方法。

37. 前記対象領域がスキャンすべき組織である、請求の範囲第31項に記載の方法。

38. 前記数学的モデルは、コンピュータプログラムで具現される、請求の範囲第31項に記載の方法。

39. 造影剤注入器と、

該造影剤注入器の作動を制御すべく、造影剤注入器に接続されるメモリを備えたコンピュータと、

前記コンピュータメモリのコンピュータプログラムとを有し、該コンピュータプログラムは、特定注入プロトコルに基づいて、特定体質をもつ患者の構造特定CT増強レベルを予測する手段を備えていることを特徴とする造影剤注入シス

テム。

40. 前記コンピュータプログラムが、

注入プロトコルの実施前に、注入プロトコルおよび患者の特定体質に基づいて、経過時間の関数として組織増強レベルを予測する手段と、

予測された組織増強レベルに基づいて、最適注入速度および最適造影剤体積を決定する手段とを有する、請求の範囲第39項に記載の造影剤注入システム。

41. 前記コンピュータプログラムが更に、

修正注入速度および修正造影剤体積からなる入力を受け入れる手段と、

修正注入速度および修正造影剤体積に基づいて、予測組織増強レベルを修正する手段とを更に有する、請求の範囲第40項に記載の造影剤注入システム。

42. 前記コンピュータプログラムが、修正注入速度および修正造影剤体積を使用して、注入プロトコルを実施する手段を有する、請求の範囲第41項に記載の造影剤注入システム。

43. 前記造影剤注入システムがコンピュータ断層撮影機械に連結されており、前記コンピュータプログラムが、コンピュータ断層撮影機械に信号を伝送してスキャンを行なわせる、請求の範囲第42項に記載の造影剤注入システム。

44. 患者に固有の複数のパラメータをもつ患者の組織をスキャンニングするためのコンピュータ断層撮影システムであって、スキャンすべき組織が血管内注入される造影剤で増強されるコンピュータ断層撮影システムにおいて、

コンピュータ断層撮影機械と、

該コンピュータ断層撮影機械に連結された注入システムと、

メモリを備えたコンピュータとを有し、該コンピュータは、注入システムおよびコンピュータ断層撮影機械の両者に連結されて、これらの作動を調和させ、

コンピュータメモリのコンピュータプログラムを更に有し、該コンピュータプログラムは、造影剤の注入前に、患者の特定パラメータおよび選択された注入プロトコルに基づいて、組織についての組織増強レベルを予測する手段を備えていることを特徴とするコンピュータ断層撮影システム。

45. 前記コンピュータプログラムは、

造影剤の注入のための最適注入プロトコルを決定する手段と、
最適注入プロトコルを実施する手段とを有する、請求の範囲第44項に記載

のコンピュータ断層撮影システム。

46. 前記注入プロトコルの開始後に、患者の対象領域の実領域増強レベルをモニタリングする手段を更に有する、請求の範囲第44項に記載のコンピュータ断層撮影システム。

47. 前記コンピュータプログラムは、領域増強レベルを受け入れかつ分析して、予測組織増強レベルを確認する手段を有している、請求の範囲第46項に記載のコンピュータ断層撮影システム。

48. 前記コンピュータプログラムは、領域増強レベルに基づいて、予測された組織増強レベルを受け入れる手段を有している、請求の範囲第47項に記載のコンピュータ断層撮影システム。

49. 所与の患者特質および特定の造影剤注入プロトコルについて、患者の構造特定CT増強レベルを予測するようにプログラムされたコンピュータにおいて、メモリを備えたコンピュータと、

該メモリ内のコンピュータプログラムとを有し、該プログラムは、コントラスト増強の生理学的パラメータに影響を与える、患者特定情報および造影剤特定情報を受け入れる手段と、注入後の経過時間の関数として構造特定増強レベルを計算しつつ出力する手段とを備えていることを特徴とするコンピュータ。

50. 前記コンピュータプログラムが更に、

注入プロトコルを最適化して、所定のスキャン時間に亘って少なくとも闕造影剤増強レベルを生じさせる手段と、

最適注入プロトコルを注入器に連結する手段とを有する、請求の範囲第49項に記載のコンピュータ。

51. 前記コンピュータプログラムは、

計算された増強レベルに基づいて、最適スキャンのためのスキャンパラメータの組を決定する手段と、

スキャンパラメータをCTスキャン機械に連結する手段とを有する、請求の

範囲第49項に記載のコンピュータ。

52. 前記コンピュータプログラムは、対象領域の実際の増強レベルをモニタリングして、計算された増強レベルを確認する手段を有する、請求の範囲第49項

に記載のコンピュータ。

53. コンピュータ断層撮影でスキャンしたい組織を増強するため、患者に造影剤を注入する注入プロトコルを決定する方法において、

種々の患者パラメータに基づいて複数の予測組織増強関数をつくる段階と、
対象領域の低用量スキャンからのフィードバックに基づいて、前記予測組織
増強関数のうちの近いと予測されるものを選択する段階とを有することを特徴と
する方法。

54. 前記選択段階が、前記低用量スキャンから、前記対象領域の実際の組織増強
関数をつくる段階と、所定時間に亘って前記実際の組織増強関数を積分する段階
と、予測した組織増強関数の各々について、前記積分した値と、対応する積分値
とを比較する段階と、最も近い積分値をもつ予測組織増強関数を所望通りに選択
する段階とからなる、請求の範囲第53項に記載の方法。

55. 選択された予測組織増強関数に基づいて患者パラメータを決定する段階と、
前記決定された患者パラメータの少なくとも一部に基づいて、スキャンすべき組
織の予測組織増強関数を決定する段階とを更に有する、請求の範囲第54項に記
載の方法。

56. 前記低用量スキャンは、スキャンしたい組織とは異なる組織について行なう
、請求の範囲第53項に記載の方法。

57. コンピュータ断層撮影でスキャンしたい組織を増強するため、患者に造影剤
を注入する注入プロトコルを決定する方法において、

予測組織増強関数をつくる段階と、
閾レベルを選択する段階と、
組織増強関数が、少なくとも所望のスキャン時間に等しい時間、閾レベルよ
り大きい値に維持されるまで、注入プロトコルを調節する段階とからなることを
特徴とする方法。

58. 閾値を超える部分内に含まれる連続スキャン時間に亘って組織増強関数を積分することにより、最適スキャン開始時点および終了時点を決定する段階と、最大値を有する積分された時間を最適値として選択する段階とを更に有する、請求の範囲第57項に記載の方法。
59. 前記方法をコンピュータで実施する段階と、前記決定した注入プロトコルを使用してCTスキャンを行なう段階とを更に有する、請求の範囲第53項に記載の方法。
60. 前記方法をコンピュータで実施する段階と、前記決定した注入プロトコルを使用してCTスキャンを行なう段階とを更に有する、請求の範囲第57項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

フィードバックによるCTコントラスト増強の予測方法および装置

発明の分野

本発明は、広くは、患者のコンピュータ断層撮影スキャンニングの前に、臓器の特定のコントラストの増強を予測する装置および方法に関する。より詳しくは、本発明は、種々の造影剤注入プロトコルを受ける種々の身長および体重をもつ患者の臓器特定増強を予測し、オペレータがスキャンの開始前に適当な注入プロトコルを選択できるようにし、かつフィードバックとして注入後に全身に亘る実際の造影剤の移送を測定して予測の確認および較正を行なうための、全身に亘る造影剤移送のコンピュータシミュレーションに関する。

発明の背景

コンピュータ断層撮影(CT)は、物体のX線減衰係数を測定する普及した診断撮像法である。このX線減衰係数は、ハンスフィールドユニット(HU)で表される。CTスキャン中、平行X線ビームが患者に当てられ、かつ減衰した残留放射線が検出器により測定され、検出器の応答がコンピュータに伝達される。コンピュータは、患者の位置および対象領域に対するX線ビームの空間的関係を考察する。コンピュータは、検出器からの信号を分析して、モニタ上に可視画像を再構成しあつディスプレイする。この画像はそのまま見ることができるし、または後の評価のため記憶される。

ハンスフィールドユニットは、物体によるCT X線の相対吸収(この吸収は、原子番号に関係する)、電子密度、物体の物理的厚さ、およびX線のエネルギースペクトルによる影響を受ける。身体における種々の組織の電子密度の類似性のため、CTスキャンは、ときどき画質の低下をもたらす。このような状況で良好な結果を得ようとする試みとして、ヨウ素のような造影剤を患者の血流中に注入し、組織の相対放射線密度を変化させることにより全体的診断効能を高める方法がある。

造影剤を使用する場合、非常に重要なことは、閾値に関する幾つかの場合に、CTスキャン時間を対象領域におけるコントラストの最大レベルの時間に調和さ

ることである。造影剤は血流中に注入されるので、対象領域におけるコントラストの充分なレベルの開始時点および持続時間に影響を与える。例えば、心臓血管系は、血流中への造影剤の注入後に、造影剤を全身に循環させる手段となるので、患者の心拍出量が造影剤の分散並びに造影剤が特定臓器または血管に到達するのに要する時間に大きな効果を与える。

静脈のコントラスト増強についての現在の理解は、造影剤の種類、体積および濃度、注入技術、カテーテルサイズおよび部位、CTスキャン技術、患者および組織の特性を含む多くの相互作用ファクタにより複雑化される。これらのファクタのうち、コントラストの増強に影響を与えるものおよび調節できない変量は患者に関するものである。これらのものとして、年齢、性、体重、身長、心臓の状態、腎機能および他の病状がある。この10年来、種々の血管造影剤および注入プロトコルを試験する多くの臨床研究が報告されている。しかしながら、コントラスト増強は、多くの点で、コントラスト増強の機構の厳格な定量分析に頼るのではなく、依然として、医者の経験および直感に頼るところが大きい。

発明の要約

本発明は、種々の造影剤注入プロトコルを受ける特定体質をもつ患者の組織特定CTコントラスト増強を予測する方法および装置を提供する。本発明の方法はコンピュータプログラムで実施するのが好ましく、コンピュータ自体は、オペレータの選択に従って、CTスキャンを制御するのに使用することもできる。コントラスト増強のこののような生理学的モデルは、多くの潜在的医療用途を有している。

本発明は、人の心臓血管系の隔室型モデルを使用しあつモデルの各隔室へのマス移送 (mass transport) を定める微分方程式を割り当てる。血液体積、領域的血流および細胞外流液体積等の領域的循環パラメータは、使用可能なデータを使用して、微分方程式への入力を形成する。内蔵 (organs) および血管等の局部組織構造は、心臓血管系に投与される造影剤の分散および拡散を定めるため数学的にモデル化される。次に、局部的組織構造のモデルを用いて領域的循環パラメータを積分することにより、全体モデルが形成される。

本発明（本発明は、コンピュータプログラムで実施するのが好ましい）は、時間とともに変化する体内での造影剤の分布および濃度を正確に予測できる。このため、オペレータは、特定注入プロトコルについて、患者の特定臓器または組織における最大増強の時点および時間を予測できる。最も重要なことは、オペレータが、本発明を使用し、プログラムからの出力データに基づいて、スキャンを開始すべき時点およびスキャン時間を予測できる。この出力はデータストリームの形態にするか、コントラスト増強対時間のグラフにすることができる。当業界では、スパイラルCTスキャナおよびヘリカルCTスキャナ等の新世代のCT機械が知られており、一般的なスキャンニング手順は約30秒以内に完了する。本発明は、増強が適当な閾値を超える最大増強期間中に全スキャンが行なわれるようになり、オペレータが、注入プロトコルを選択することを可能にする。

従来技術には、対象領域についてのコントラスト増強レベルをモニタリングしつつ出力する装置がある。これらの従来技術による装置を使用して、オペレータは、患者に造影剤を注入し、出力を見て、かつ患者の対象領域に達成される増強レベルが許容できるようになった時点に基づいてスキャンを開始すべき時点を決定する。従来技術の装置は、造影剤の注入および対象領域の低用量X線を必要とする。例えば、従来技術では、造影剤の注入が開始され、従来技術の装置は対象領域の増強レベルを規則的間隔でモニタリングして出力を発生する。オペレータは、出力を見て、次に、いつスキャンさせるべきかを決定する。

臓器の増強レベルを決定する従来技術として、造影剤注入中の臓器の低用量プリスキャンニングがあり、この一例としてBrownの米国特許第5,459,769号がある。この米国特許では、注入開始から短時間経過後、スキャンすべき臓器に低用量X線が用いられる。画像は、低用量X線で構成され、かつ臓器の増強レベルが全用量スキャンを開始するのに充分なレベルになった時点をオペレータが決定できるように表示される。

本発明は、低用量X線を用いる必要なく造影剤の注入前のコントラスト増強レベルおよび増強レベルの継続時間を予測できる点で、従来技術を大幅に改善したものである。また、造影剤の注入速度および濃度等のような種々の注入変量によ

って増強レベルが変化されるので、本発明は、特定患者について最良の注入体系を選択できるように、種々の選択肢の計算を可能にする。従来技術の装置は、特定体質をもつ特定患者が、所与の注入プロトコルで所望の閾増強レベルを確保しているか否かを決定する場合にオペレータを補助しない。

従って、患者の特定体質または特定患者の不適当な注入プロトコルのため、閾増強レベルには決して到達しな場合には、スキャンを完了できずかつ第2回目の注入を含む全プロセスを反復しなければならない。この場合でも、オペレータは、修正注入が、当該患者の特定体質および注入プロトコルに基づく所望の閾増強レベルに到達したか、または閾レベルに到達した場合でも、所望のスキャン時間の全体に亘って閾レベルが維持されるかを確認することはできない。これは、以下に詳述するように、コントラストの増強挙動が複雑な或る組織のスキャンを行なう場合に特に重要である。

また本発明は、オペレータが、コリメーションすなわちスライス厚さおよびテーブル速度を調節してスキャンを最適化することを可能にする。CTスキャン中、患者は、頭部から爪先まで垂直方向および選択された対象領域上でCTスキャナを通って移動するテーブル上に載せられる。コリメーションすなわちスライス厚さは、身長方向にスキャンされる患者の身体のスライスの厚さである。テーブルは、通常、コリメーション厚さの2倍までの秒速で移動される。本発明の方法および装置の使用により、オペレータは、コリメーション速度およびテーブル速度を最適化することができる。例えば、閾増強レベルの時間が制限される場合には、オペレータは、全スキャンが最大増強レベル時間中に完了することを確保すべく、高いテーブル速度または大きなコリメーション厚さを用いなければならないことを知っている。従来技術では、スキャンのカスタマイジングにより精度が低い。

本発明では、コンピュータプログラムにより、オペレータは、閾増強レベルを超える予測増強レベルの時間を決定できる。この情報は、オペレータに、スキャン時間、スキャン開始時点およびテーブル速度等の種々のスキャンパラメータを調節する手段を与え、予測増強レベルが閾レベルより上にある間にスキャンが行

なわれるようになる。従って、本発明は従来技術を大きく改善することができる。

上記のように本発明では、予測増強レベルを使用して、注入プロトコルを最適化しつつ注入パラメータを調節し、予測増強レベルが閾レベルを超える時間を増減させる方法を提供することにより従来技術を改善した。また本発明は、予測増強レベルが、スキャン時間より非常に長い時間に亘って閾レベルを超える最適スキャン開始時点を決定する手段を設けることによっても改善される。

本発明は、別個のコンピュータにより、またはCTスキャナのコンピュータと一体化した多くの方法で実施できる。必要なことは、本発明に従ってプログラムされたコンピュータを、CTスキャナの制御装置と一体化させることである。また本発明は、患者パラメータおよび造影剤注入プロトコルの所与の入力を行なってコントラスト増強を予測するコンピュータが設けられた造影剤注入システムで実施することもできる。この注入システムの使用により、注入プロトコルの調節が容易に行なえる。

本発明に従ってプログラムされたコンピュータを備えた造影剤注入器は、CTスキャナを備えた完全一体化されたシステムとして、または独立システムとして作動できる。本発明が、注入システムおよび低用量プリスキャンCTが設けられたCTスキャナの両者と一体化されたコンピュータシステムの一部として使用されるとき、スキャンパラメータの最適組が、低用量スキャンニングにより得られた実際の増強測定値に基づいて調節される。

本発明は、増強レベルに影響を与える変量の標準値を使用できかつ患者の特定値を入力することもできる。例えば、患者の特定体質とは、血液の容量、血流等の変量の標準値が増強レベルの正確な予測を与えないというような場合である。本発明は、このような状況を解決する幾つかの方法を利用している。1つの方法は作動をカスタマイズする患者特定情報を、特定患者に入力することである。患者特定情報として、体重、年齢、身長および性がある。これらの変量は、測定および入力されて標準変量を調節する。

ときには、容易には測定できない他の変量を修正する必要がある。当業界で良く知られているように、心拍出量は、身長または体重のようには容易に測定でき

ない。もちろん、既知の心臓病歴をもつ患者または高齢者は、殆どの場合、心拍

出量は正常値より低くなるであろう。このような場合には、本発明は標準値を調節することができる。

本発明の方法の他の特徴は、オペレータが、心拍出量として幾つかの選択値を選択できかつ各値について一群の予測増強曲線をつくることができることである。造影剤の注入が開始された後、実際の増強測定値と、一群の曲線の最初の部分とを比較して、どの群のメンバが実際の結果に最も近いかを決定できる。このようにすれば、スキャンの早期でかつ閾値に到達する前に、スキャンが行なわれるときに最良の予測が得られる曲線の選択が行なえる。この選択は、オペレータが行なうこともできるし、コンピュータにより自動的に行なうこともできる。

本発明者は、患者の心拍出量のような未知の患者特定パラメータのインジケータとして低用量プリスキャンニングを使用する実大動脈増強レベルの連続測定値と比較した予測大動脈増強レベルを使用することにより、この方法に改良を加えた。

本発明では、予測増強レベルは、注入プロトコルの所与の組の患者特定パラメータについて、予測増強レベルが計算される。造影剤を患者に注入する前に、オペレータは、患者に特定のパラメータおよび注入プロトコルを、コンピュータに入力する。該コンピュータは、注入器またはCTスキャナと一体に構成するか、またはスタンドアロンパーソナルコンピュータで構成することができる。本発明の方法は、時間の関数としてスキャンされる組織の予測組織増強レベルを与えるコンピュータからの出力を供給する。この出力に基づいて、オペレータは、本発明を使用して注入プロトコルを修正し、少なくとも所望のスキャン時間の間は予測組織増強関数が閾レベルを超えるようにする。

予測組織増強関数が閾レベルより実質的に大きいことが出力により証明されると、本発明はオペレータが注入プロトコルを修正して、注入体積または注入速度を減少させることを可能にする。予測増強関数が、スキャン時間中、閾レベルに一致しないかこれを超えない場合、または閾レベルを超えない場合には、本発明は、造影剤の注入速度または体積を増大させることにより、注入を修正すること

ができる。プログラムは、修正した注入体積および／または注入速度に基づいて再び計算を繰り返しつつ修正した予測組織増強関数を得る。

予測組織増強関数が、所望のスキャン時間より実質的に長い一定時間、閾レベルより上にあることが判明すれば、オペレータは、上記方法を使用して、造影剤の注入速度または体積（またはこれらの両者）を減少させ、予測増強レベルを、スキャンパラメータを依然として満たす範囲に低下させて、造影剤を節約しつつ患者に与える可能性のあるあらゆる副作用を最小にする。別の構成では、本発明の方法は、増強レベルが閾レベルを超える時間内でスキャンを行なう最適時間ウインドウ (optimal temporal window) の予測を行なう。

選択された注入プロトコルおよび患者特定パラメータが、本発明の出力により証明される許容可能な増強レベルをつくることをオペレータが満足したならば、オペレータは、対象領域の増強レベルを予測しつつ低用量モニタリングしつつ予測レベルとモニタリングからの実測定レベルとを比較して予測組織増強関数を更新または修正することにより、予測精度を更に高めることができる。このようにして、本発明は、実増強測定値からのフィードバックを使用して予測を微調整する。

本発明のこの特徴を実施するため、オペレータは、対象領域についてベースラインスキャンを遂行する。ベースラインスキャンとは、X線用量が一般的なスキャンよりも大幅に低下された低用量スキャンまたは部分スキャンである。ベースラインスキャンの完了後、オペレータは造影剤の注入を開始する。注入開始後、オペレータは、大動脈のような対象領域の低用量プリスキャンを遂行して実大動脈増強レベルを得る。プリスキャンは、上記ベースラインスキャンと事実上同一でありかつ低用量スキャンでもあり、かつCTスキャナのガントリーの全回転より低い回転を使用できる。大動脈の増強の実際の測定を使用して、本発明は、心拍出量のような患者パラメータのモデルを較正できつつ修正された組織増強予測を与える。

本発明は、スキャンされる臓器または血管が、或る持続時間中、閾増強レベルを維持されない特定用途を有する。このような一例として、CT血管造影法があ

る。CT血管造影法では、CTスキャンは血管または脈管について行なう。臓器とは異なり、血管は一定時間に亘って高い増強レベルを維持する事なく、スキャンのタイミングは厳格である。従来技術では、CT血管造影法は、試験用量

の造影剤を注入し、かつ低用量X線を使用して造影剤が対象領域に到達する経過時間を測定することにより行なわれている。その後、全用量の造影剤が注入され、前に測定した時間遅延の経過後にスキャンが開始される。しかしながら、スキャンを首尾よく行なうのに必要な特定増強レベルが達成されかつ維持されるという保証はない。上記本発明の方法および装置を使用すれば、時間遅延だけでなく、増強度合いおよびその持続時間をより正確に予測できる。

本発明の原理の特徴および長所を上述したが、本発明の好ましい実施形態を示す添付図面および以下の説明を参照することにより、本発明は一層良く理解されよう。

図面の簡単な説明

第1図は、完全なCTスキャナシステムおよびコンピュータ制御コンソールのコンポーネンツを示す図面である。

第2図は、人の心臓循環系の主要臓器を示す概略図である。

第3(a)図は、一定の入力濃度 C_i および入力流量 Q_i をもつ入力と、体積 V と、濃度 C_o および出力流量 Q_o をもつ出力とを備えた單一ウェル攪拌型隔室(single well stirred compartment)を示すブロック図である。

第3(b)図は、第3(a)図の入力の入力濃度を示すグラフ、および時間に対する対応出力濃度 C_o を示すグラフである。

第4(a)図は、血管内(I V)、細胞外(E C)および細胞内(I C)の3空間にモデル化された臓器を示すブロック図である。

第4(b)図は、第4(a)図のI V空間およびE C空間の間のマス移動速度(dM/dt)を詳細に示すブロック図である。

第5図は、身体の全心臓血管系モデルを示すブロック図である。

第6図は、予測造影剤増強レベルを決定する方法のステップを示すフローチャートである。

第7図は、患者情報および造影剤プロトコル情報についてのオペレータ制御に関する第6図の方法のサブルーチンのフローチャートである。

第8図は、心臓血管系モデルの各要素に微分方程式を割り当てる第6図の方法のサブルーチンのフローチャートである。

第9図は、ハンスフィールドユニット (H.U) での増強と、ヨウ素濃度 (mg/m³)との間のリニア関係を示すグラフである。

第10図は、表6に示す2相低速注入プロトコルを使用した大動脈増強および肝臓増強を示す実験グラフ (第10(a)図) およびシミュレーショングラフ (第10(b)図) である。

第11図は、表6に示す単相低速注入プロトコルを使用した大動脈増強および肝臓増強を示す実験グラフ (第11(a)図) およびシミュレーショングラフ (第11(b)図) である。

第12図は、表6に示す単相高速注入プロトコルを使用した大動脈増強および肝臓増強を示す実験グラフ (第12(a)図) およびシミュレーショングラフ (第12(b)図) である。

第13図は、体重110、150、200および250ポンドの仮想患者についての本発明により得られた肝臓増強曲線 (第13(a)図) および大動脈増強曲線 (第13(b)図) である。

第14図は、透過性 (P.S.) の値が0.1、1.0、2.0および無限大である場合の大動脈増強曲線 (第14(a)図) および肝臓増強曲線 (第14(b)図) である。

第15図は、本発明によりつくられたデータストリームであり、表6の単相高速注入プロトコルを使用して、標準血液体積および標準心拍出量をもつ仮想患者の予測大動脈増強レベルおよび肝臓増強レベルを示すものである。

第16図は、本発明によりつくられたグラフであり、第15図のデータを用いた、時間に対する予測大動脈増強レベルおよび肝臓増強レベルを示すものである。

第17図は、種々の構成部品からなるパワー注入システムを示す斜視図である

第18図は、本発明によりつくられたグラフであり、時間に対する予測増強関数の曲線に閾増強レベルを示す線を重ね合わせたところを示すものである。

第19図は、本発明によりつくられたグラフであり、予測増強関数を示しかつ予測増強関数が閾値を超える時間を識別するところを示すものである。

第20図は、第21図のフローチャートのプロセスステップを用いた、本発明のアウトプットを示す表である。

第21図は、スキャン時間より長い時間、閾値を超える予測増強関数を与える注入速度および注入体積を計算するのに使用される本発明の方法ステップおよび最適スキャン時間を、前記スキャン時間より長い時間内に選択する方法ステップを示すフローチャートである。

第22A図および第22B図は、本発明を用いてつくられたグラフであり、4つの予測大動脈増強曲線（第22A図）および選択できる4つの大動脈拍出量に対応する4つの予測肝臓増強曲線（第22B図）を示すものである。

第23図は、所与の患者の予測大動脈増強曲線および実大動脈増強曲線並びに予測肝臓増強曲線および実肝臓増強曲線を示すグラフである。

第24図は、本発明を用いてつくられた表であり、選択できる4つの大動脈拍出量についての4つの予測大動脈増強レベル、およびAUC計算による注入後の特定経過時間での実予測増強レベルを示すものである。

第25図は、本発明を用いてつくられた表であり、第24図の表から計算した心拍出量を用いて注入した後の特定経過時間での予測肝臓増強レベルを示すものである。

第26図は、所定量のAUCを達成すべく、実増強曲線についての実測定時間と相関関係を有する予測最適立ち上がり時間の表から、肝臓スキャンニングの最適立ち上がりを選択するための本発明の方法ステップを示すフローチャートである。

好ましい実施形態の詳細な説明

コンピュータ断層撮影（CT）スキャンニングは、非常に優れた放射線診断装置である。第1図には、慣用的なCTスキャナの主要構成部品が示されている。

CTスキャナ10は、X線管および検出器アレーを有している。電力は、スキャナ電子制御装置14およびスキャナサービスモジュール16により制御される高電圧発生器12により供給される。患者の支持／位置決め用寝台18は移動して、患者をスキャナ10に通して移動させることができる。スキャナ10および電圧発生器12は、操作コンソール20からの電子指令を受け、かつデータを、画像

CTスキャンを含む多くの放射線処置は、特定の制御条件下で造影剤を注入する必要がある。例えば、CTスキャンニングは、スキャンの精度を最高にするには、造影剤の注入および注入プロトコルのパラメータについての高度の制御を必要とする。これらの注入を手作業で終始一貫して行なうことは困難であろう。従って、これらの注入は、通常、動力注入器または注入システムとして従来知られている機械式装置により行なわれる。注入器システムは、CTスキャン前の患者への造影剤の注入の重要な制御が行なえる。

CTスキャン用注入システムは、幾つかの基本構成部品を有している。注入システムの一例が、第17図に参考番号128で示されている。注入システム128は、柱脚132に取り付けられた制御ユニット130と、該ユニットと一体の注入ヘッド134およびアーム136とを有している。注入システム128には、これを第1図に示すようなCTスキャナに使用できるように、ユニットとしてキャスターを付けることができる。注入システム128の制御ユニット130は、注入の設定を行なう制御パネルと、情報およびデータを表示するディスプレイとを有している。制御パネル上の制御装置およびインジケータは、システムに利用されるオプションの種類に従って変えることができる。注入システムの一例として、Medrad社（ペンシルバニア州、ピッツバーグ）の製造に係る「Mark V Plus」注入システムがある。

注入ヘッドは注射器を有しがつ動力注入を行なう。アームは、ローディングまたは注入のために容易に移動できるようにヘッドとコンソールとを連結している。注入ヘッドが高いため、CTスキャン中に注入ヘッドを患者の上に配置できる。別の構成として、注入ヘッドおよびアームを、CTスキャンテーブル、天井マ

ウントからのオーバーヘッド、またはCTシステムの近くに取り付けられた壁に取り付け、制御パネルを、CTスキャンの制御装置と一体化されたコンソールに一体化することもできる。

注入ヘッドは、床に取り付けるか、オーバーヘッドシステムに取り付けられたトラックに取り付けることもできる。殆どの場合、制御パネルは、オペレータの安全性のため、CTスキャン制御ブースの内部に取り付けられる。また、殆どの注入システムは、必要に応じて呼び出すことができるコンピュータプログラムを

記憶したマイクロプロセッサオーバーヘッドメモリを有している。また、注入システムには、造影剤を体温または体温に近い温度に暖めかつ維持する加温システムを設けることもできる。加温システムは造影剤の粘度を低下させ、これにより、造影剤の流れ抵抗が低下されかつ注入中に患者が被る不快感を緩和できる。殆どの注入システムは、注射器のピストンを出し入れして造影剤を供給するのに、ジャッキねじに連結された電気駆動モータのような動力高圧機構を使用している。

また、注入システムは、CT撮像システムとインターフェースさせることもできる。CT撮像システムに注入システムをインターフェースさせることにより、撮像システムにより注入システムを付勢させること、または注入システムにより撮像システムを付勢させること等のバリエーションが可能になる。また、双方向制御が可能になり、一方の装置により他方の装置を制御すること、および装置が連結されるときに両装置のシーケンスおよびタイミングをオペレータが選択することができる。例えば、CTスキャン撮像システムには注入システムを付勢できるようにする制御装置を設けることができ、かつ注入システムには、注入システムが信号をCT撮像システムに送ってスキャンの開始を付勢できるようにする制御装置を設けることもできる。注入システムと撮像システムとのインターフェースの詳細および制御装置は、当該技術分野で良く知られている。

注入システムの制御パネルは、注入シーケンスのパラメータを設定するのに使用される。制御パネルは、通常、種々の入力パラメータのための英数字キーボードおよびボタン並びにシステムのメッセージを表示する窓を有している。制御パ

ネルは、注入パラメータを受け入れかつ表示し、かつ注入結果および注入システムの制御に関する他のメッセージを表示する。制御パネルは、注入速度、体積、注入時間、注入圧力および注入遅延を含む注入プロセスの種々のパラメータを制御するように、オペレータが注入システムをプログラムすることを可能にする。注入速度は、造影剤の供給量（単位時間当たりの供給量）として定義される。注入速度は、造影剤の粘度、カテーテルの長さおよび直径、および注入圧力により定まる。特定処置に選択される特定注入速度は、処置自体、注入すべき血管および患者の体質により定まる。注入速度は、これらのファクタに基づいて、 $0.1\text{ml}/\text{s}$ という低速から $40\text{ml}/\text{s}$ という高速まで変えることができる。

本発明は、コンピュータプログラムに従って実施されるのが好ましい。殆どのCTスキャナおよび注入システムはコンピュータを使用してこれらの作動を制御するので、本発明はこれらと一体化することができる。この態様では、オペレータは、注入前またはスキャン前にプログラムを実行できるであろうし、コンピュータは、最適注入およびスキャンパラメータを決定しかつ決定された値を用いて注入およびスキャンを完了できるであろう。この方法では、注入システムのコンピュータまたはCTスキャンのコンピュータ（または結合システムでの共有コンピュータ）は、注入プロトコルおよびスキャンパラメータの決定並びに実施ができるであろう。あるいは、このプログラムを保有するコンピュータを利用できるであろう。スキャンパラメータおよび注入プロトコルは、別々のコンピュータでプログラムを実行することにより決定され、次に、オペレータによりまたはコンピュータデータ伝送法を用いて注入システムのコンピュータまたはCTスキャンのコンピュータに入力することができる。

本発明は、人の心臓血管系のモデルを用いて、造影剤の全身へのマス送給(mass transport)を説明する。心臓血管系は、造影剤が血流中に注入された後に、造影剤を全身に循環させる手段を形成する。人の心臓血管系は非常に複雑でかつニューロンコントロール、ホルモンコントロールおよび心理学的コントロールを含む多くのコントロール機構を有する。第2図に概略的に示す簡単化した人の心臓血管系は、心臓と、血管網と、リザーバとして機能する重要臓器からなる。通

常の血液体積および全身の流れ分布は従来技術において良く確立されておりかつ表1および表2に示されている(全ての表は付表Aに示されておりかつ本願に援用する)。

良く知られた情報に基づき、このモデルは、平均血液体積は5リットルであると仮定した。これは、3リットルの血漿と、2リットルの赤血球とからなる。また既知の情報から、平均心拍出量は1分間当たり6.5リットルであると見積もつた。これらの値は、標準モデルの心臓血管系を説明するのに使用されている。しかしながら、本発明の方法および装置は、これらの値を、以下に概説する標準ノモグラム(計算図表)を用いて、患者の年齢、性、体重および身長に従って調節できる。

造影剤は、血流から毛細膜を通って血管外空間内に能動的に拡散するので、全身での液体の分散は、心臓血管モデルに含まれる。平均体重(70kg)の成人の全身の水量(TBW)は40リットルであると仮定した。TBWは、2つの主要成分、すなわち細胞内液(ICF)と、細胞外液(ECF)とに分割された。ECFは更に、介在液(*interstitial fluid*)、血漿および脳脊髄液を含む幾つかのより小さな分画に分割される。介在液は最大分画であり、リンパ管内および細胞間の空間内にある。

ECF体積は、通常、稀釈法(稀釈法では、物質が血流中に注入されかつ細胞内には殆ど入ることなく細胞外液分画の全体に亘って拡散する)を用いて見積もられる。しかしながら、このような稀釈研究用の理想的物質は識別されておらず、体重70kgの成人についての測定値は、使用される物質に基づいて9~22リットルの範囲内にある。測定したECFの大きさは、使用される物質の分子量の増大につれて減少する。イオヘキソールの見掛け体積分布は、0.271/kgであると報告されている。かくして、体重70kgの成人の場合は、これは18.9リットルのECFに相当する。このモデルでは、3.0リットルの血漿体積をもつECF体積にこの値が使用された。心臓血管モデルに使用される体液の全見積り分布が表3に示されている。

局部臓器(local organ)中の液体の詳細分布は、臓器の標準マスおよびその含

水量から見積もられた。全身の毛細血管床の体積は約300mlであると見積もられている。しかしながら、種々の領域における毛細血管の詳細な減少(breakdown)は使用できない。また、臓器内の毛細血管の数は、臓器毎に異なる。領域的毛細血管体積は、領域的血流およびこの仮定に適用された心臓血管モデルに直接比例する。これらの値は、腎臓および肝臓等の高灌流臓器では課題に見積もられる傾向があるが、これがモデルの性能を妨げるものではない。表4は、表2に示した領域的血流値から見積もった全身循環における領域の毛細血管体積を示す。

本発明では、細胞外液および細胞内液の領域的分布を計算することも必要である。全体液の領域的分布は、各臓器およびその含水量の既知のマスから、密度を1.0g/mlと仮定して計算される。表5には、臓器の水分の重量および%並びにこれらの合計液体値から毛細血管体積を引いた値が示されている。情報を利用することなく、このモデルは、胃、脾臓および腸における水分を70%であると仮定する。肺は50%の実質組織および50%の非実質組織からなり、その毛細血管体積は、それぞれ150mlおよび5mlである。

上肢、体幹および下肢の全体液は、全身の水体積(40リットル)から、液体体積(5リットル)および毛細血管(4,726ml)を引いた臓器の全液を減じることにより計算した。上肢に対する下肢および体幹のマス比は約4:1である。かくして、上肢の全身の体液は6,055mlとなり、下肢と体幹との全身の体液は、24,219mlになる。

表3は、ICF液およびECF液の全体積が、それぞれ19.1リットルおよび15.9リットルであることを示す。しかしながら、ICFおよびECFの領域的分布は示されていない。皮膚、脂肪組織、G-I路および肝臓等の或る組織は、例えば筋肉より大きい細胞外液/細胞内液の比を有する。このような液比に関するデータは全く利用できないので、ICFに対するECFの比は全ての体領域で同じであると仮定した。例えば、肝臓のECF体積およびICF体積は、それぞれ524mlおよび629mlであると見積もった。

領域的血流、液体体積および体液を見積もった後、領域的領域内の血管内に投与されかつヨウ素化された造影剤を説明するため、領域的構造を数学的にモデル

化した。血管は、脈動血流および種々の圧力勾配に適合できるように、複雑な機械的特性をもつ粘弾性体である。大きな血管内の血流は一般に層流であるが、分子拡散、流れの脈動および多分岐点での対流のため、血管内には或る混合が生じる。拡散は、小さくかつ低圧の血管よりもむしろ大きい。モデルを簡単化するため、血管は、これらの動的脈動の影響を直接受けない剛性構造体であるとした。

血管は、長手方向の混合が全くない簡単な導管として、心臓血管モデルで分析される。これは、当該技術分野において「プラグ流」として知られている。このモデル形式では、各動脈および静脈がセグメントに分割され、かつ血液は鼓動の度毎にプラグ（栓）として流入しかついかかる長手方向の混合も生じさせないで同体積の血液を変位させる。このアプローチによる主な問題点は、循環の中の各セグメントの履歴を記憶させるのに、コンピュータメモリへの要求が過酷なことである。他のアプローチは、血管を、血液が良く攪拌される隔室または良く混

合される血液のプールとして考えることである。このアプローチは、計算を簡単化し、コンピュータに記憶させることは非常に少なく、かつ従来技術におけるプラグ流モデルとしても機能することが証明されている。かくして、心臓血管モデルでは、心臓および血管は、良く攪拌される隔室として分析された。

第3(a)図に示すように、良く攪拌される隔室は、単一の入口流および単一の出口流をもつ一定体積Vを収容する。 Q^i および Q^o は、それぞれ、血液の入口体積速度および出口体積速度を表す。入口速度および出口速度は、一定体積の隔室では同じである($Q = Q^i = Q^o$)。 C^i および C^o は、それぞれ、造影剤の入口濃度および出口濃度を表す。本発明者は、隔室は血液を良く混合すると考えるので、隔室内の濃度は出口の濃度と同じである。濃度のマスバランスは、次式を用いて第3(a)図および第3(b)図に概略的に示すフィックの原理により説明される。

$$V * dC^o / dt = Q (C^i - C^o)$$

所与の体積V、体積速度Qおよび入口濃度 C^i について、本発明者は、この微分方程式を解くことにより、出口濃度 C^o を見積もることができる。良く混合される隔室の正味効果は、入口濃度を隔室の全体に亘って分散させて、一定時間に

亘って出口濃度をより広く分散させることである。一定時間 T に亘って速度 Q が一定である場合には、段階関数として与えられる入口濃度は、第 3 (b) 図に示すような出口濃度曲線に数学的に変形される。この変形は、V、Q および T の 2 つの指數関数として数学的に説明される。出口濃度曲線は、入口濃度曲線よりも時間的長くなっている、中央ピークが存在する。

臓器のモデル化は血管のモデル化よりも複雑である。なぜならば、造影剤が血管内の空間に閉じ込められることはなく、毛細血管膜を通って血管外の空間内に透過するからである。臓器をモデル化する最も簡単なアプローチは、臓器もまた良く攪拌される隔室であると仮定することである。しかしながら、単一隔室の臓器モデルは、臓器内の副隔室に沿う造影剤の交換時の差異を問題にせずかつ毛細血管を介しての異なる透過性をもつ物質の挙動の説明が制限される。全身に亘る化学療法剤の分布を研究する従来技術に使用されている一般的な他のアプローチは、各臓器を良く知られた 3 つの空間、すなわち、毛細血管または血管内 (IV))

空間、細胞外 (EC) 空間および細胞内 (IC) 空間に分けることからなる。これが、第 4 (a) 図に概略的に示されている。所与の臓器の場合、これらの 3 つの各空間は、良く混合される単一隔室としてモデル化された。膜を通る拡散（能動的拡散または受動的拡散）は、臓器内の空間に沿う物質の交換を可能にする。しかしながら、ヨウ素化された造影剤は細胞内に浸透しないので、血管内 (IV) 隔室および細胞外 (EC) 隔室のみを考察し、細胞内 (IC) 隔室は考慮に入れなかった。

血管内隔室と細胞外隔室との間の物質の毛細血管を介しての物質交換は、フィックの拡散法則により説明できかつ第 4 (a) 図および第 4 (b) 図に概略的に示されている。マス移動速度 (dM/dt) は、次式で示すように、所与の膜厚 (dX) についての拡散係数 (D)、表面積 (S) および濃度差 ($C^i - C^o$) に比例する。

$$dM/dt = DS (C^i - C^o) / dX$$

薄膜の場合には、一般に透過性 (P) を使用して D と dX とを一体に結合するの

で、マス移動速度はより簡単になり、次式を得る。

$$dM/dt = PS (C_i - C_o)$$

数学的モデルを完全なものとするため、各臓器には2つの支配微分方程式（1つは血管内空間のもの、他は細胞外空間のもの）が適用された。血管内空間は、2つの移送要素（transport components）を有する。第1の要素はマスバランスに関する血液、すなわち造影剤の流入から流出を減じて得られる。第2要素は、細胞外空間内での毛細血管を介しての交換に関するマスバランスから得られる。細胞外空間の場合には、1つの移送要素のみが考慮される。マスバランスは、血管内空間との毛細血管を介しての交換に関する。これらの式は次の通りである。

$$V_i * dC_i/dt = q (C_i - C_{iv}) - PS (C_{iv} - C_{ec})$$

$$V_{ec} * dC_{ec}/dt = PS (C_{iv} - C_{ec})$$

第5図に概略的に示す全体モデルは、領域的循環パラメータと局部的領域のモデルとを一体化することにより形状された。このモデルでは、造影剤は、肘前静脈を介して注入され、右心で混合され、全身に分散され、かつ糸球濾過速度に従って腎臓により排出されると仮定した。

臓器内での造影剤の滞留時間は、毛細血管空間およびECF空間内の造影剤の滞留時間であると見積もった。滞留時間は、これらの空間のサイズ並びに毛細血管を介しての交換速度に基づいて定まる。物質が血管に閉じ込められると、循環時間は、染料または放射性トレーサを抹消静脈内に直ちに注入しあつこれらがサンプリング部位に到達する瞬間を検出することにより測定される。物質が移動する血管の体積は、体積速度と循環時間とを掛けることにより計算される。肘前静脈から右心房への平均循環時間は、平均的成人の場合に約6.9秒である。この時間は3～14秒の範囲に入ることができる。これは、肘前注入と右心房注入との時間差である。

血管内造影剤は、主として腎臓により身体から除去される。このプロセスは、注入された造影剤の約50%を2時間以内に排出させるほど迅速であり、通常の腎機能を推測させる。造影剤の全排出量は、血漿濃度と、糸球濾過速度とを掛けることにより求められ、これは通常、腎血漿流の約19%である。腎血漿流は比

較的一定であるので、ピーク腎排出はピーク血漿濃度に密接した関係を有する。

領域的血流は、流れの大きさおよび方向に従って表される。例えば、心拍出量は、右心から出でていく方向に流れる $6,500\text{ml}/\text{分}$ の速度である。第5図において、右心および左心は、良く攪拌される隔室を示すボックスで示されている。各血管は、数字を囲む円で示されている(数字は血管の体積を ml で示す)。大きな血管は、より小さな多数の隔室に連続的に更に分割される(一般には、動脈については 20ml 、静脈については 100ml)。大きな血管のこの分割は幾分恣意的なものであり、計算上の便宜に基づいて行なわれる。しかしながら、所与の血管の全液体積は、既知の生理学的値に厳密に従う。

第5図において、各臓器は2つの副隔室に分割されたボックスとして示されている。上方の数字は血管内(毛細血管)体積を示し、下方の数字は細胞外液の体積を示す。臓器内の造影剤の濃度は、当該臓器内の造影剤の全体積に対する全マスの比により決定される。臓器内の造影剤の全マスは、濃度と、血管内体積および細胞外空間との積を合計することにより計算される。臓器体積は、血管内(IV)体積と、細胞外(EC)体積と、細胞内(IC)体積とを加えることにより求められる。

心臓血管系モデルを説明するのに、全部で104個の常微分方程式が使用された。これらの方程式は、5次のルンゲクッタ法の数値積分プログラムを用いてパソコン用コンピュータを用いて解かれた。パワーマッキントッシュまたはIBMのパソコン用コンピュータを使用すれば、この計算は数秒で行なわれる。時間に対する造影剤濃度曲線は、所与の造影剤注入プロトコルおよび体重、伸長、性および年齢が変えられる仮想患者についてのモデルの微分方程式を解くことにより、各領域について計算した。

第6図には、本発明の方法がフローチャートとして示されている。この方法の第1ステップは、第7図に示す患者/造影剤情報のサブルーチンを呼び出すことである。このサブルーチンは、造影剤増強の生理学的パラメータに影響を与える患者/造影剤情報のオペレータ入力を受け入れる。最初に、2~10の範囲の透過ファクタが入力される。適当な透過性ファクタの選択ガイダンスは後述する。

しかしながら、本発明は、2～10の間の任意の数をオペレータが選択することにより許容できる結果が達成されることを見出している。次に、身体サイズのオプションが入力される。この時点で、使用者は、5,000mlの血液体積および6,500ml／分の標準心拍出量をもつ標準モデルを使用するという選択をするか、特定情報を入力することができる。特定情報が入力されると、標準血液体積および標準心拍出量が、患者の特定情報に一致するように調節される。血液体積(BV)および心拍出量(CO)は、心臓血管の標準生理学的基準に利用可能な回帰公式(Regression formulae)を使用して、患者の体重(W)(ポンド)および伸長(H)(インチ)から予測される。100～310ポンドの範囲の体重(W)および60～74インチの範囲の伸長(H)をもつ成人男子用の公式は、

$$BV = 33.164 * H^{0.725} * W^{0.425} - 1954$$

である。

成人男子または女子については、心拍出量(CO)の公式は、

$$CO = 36.36 * H^{0.725} * W^{0.425}$$

である。

このモデルでは、これらの変量の調節は次のように行なわれる。標準血液体積に対する予測血液体積の比は計算される。次に、この比を、心臓血管モデルの領域的血液体積および血管外液体体積に適用して、全身の液体体積を矯正する。従って、このモデルの領域的血流、血液体積および体液分布は、種々の体重、伸長および性の患者に調節できる。

心拍出量は、次の公式を用いて、年齢に基づいて更に調節される。

$$CO = 6,500ml/\text{分} * (1 - 0.008 * (\text{年齢} - 30))$$

患者の特定情報を入力するとき、心拍出量を、普通、低および高に調節すべく選択を行なうことができる。心拍出量レベルは、大動脈の連続的CTスキャンニングを用いて見積もることができる。

次に、造影剤濃度が入力されかつ注入方法、全注入時間および注入量が受け入れられる。これらの全ての値は、特定種類のCTスキャンを行なう当業者に良く知られている。その後、制御は主プログラムに戻る。この方法の第2ステップは

、隔室／モデルのサブルーチンを呼び出すことである。第8図に示すこのサブルーチンは、右心から開始し、第5図に示す身体モデル図の血流に追随する。標準入口血流および血管体積が、第5図で血管隔室を表す各円形要素に連続的に割り当てられる。次に、標準入口血流、毛細血管体積および血管外体積が、第5図で臓器隔室を表す各ブロック要素に連続的に割り当てられる。その後、各血管隔室および臓器隔室の血流および体積が、患者／造影剤のサブルーチンで計算されたように、標準の心拍出量および血液体積に対する、患者の心拍出量および血液体積の比に比例するように、プログラムにより調節される。

次のステップでは、上記で得られたように、各血管隔室での造影剤移送を定める微分方程式を割り当てる。この要素が血管隔室である場合には、造影剤の移送を定める微分方程式を割り当てる。要素が臓器隔室である場合には、血管内隔室および血管外隔室内での両造影剤移送を定める2つの微分方程式を割り当てる。かくして、心臓血管系の各要素には、連続的に微分方程式が割り当てられる。次に、制御は主プログラムに戻される。

この方法の次のステップは、隔室／モデルサブルーチンに割り当てられた微分方程式を解いて、臓器の特定濃度を得ることである。微分方程式は、5次のルンゲクッタ法の数値積分プログラムを用いて解かれ、各隔室について時間の関数として造影剤濃度を計算する。

臓器の造影剤濃度は、臓器の全体積に対する特定時間での全コントラストマスの比として定義される。造影剤濃度は、比 $1\text{ミリグラム I}/\text{ml} = 25\text{ハンスフィールドユニット (HU)}$ を用いて、ハンスフィールドユニットのCT増強に変換される。HUでのCT増強と mg/ml での造影剤濃度との関係は、造影剤の種類および周囲組織を含む多くのファクタ、および使用されるピークキロボルト (Kvp) のようなCTスキャナに関する他のファクタに基づいて定められる。 $1\text{mg}/\text{ml} = 25\text{HU}$ という想定関係は、CT減衰と造影剤濃度との実験的比較を通して到達したものである。

この実験では、Ioversal-320(I)を食塩水で稀釀し、 $0 \sim 30\text{mg}/\text{ml}$ の範囲の種々の濃度を作った。 50ml の溶液の沈殿物がプラスチックジャー内に置かれか

つ120KVpおよび137KVpの標準腹部および胸部セッティングを用いて、Siemens Somatom Plus CTスキャナによりスキャンした。CT減衰は、各ジャーの中心の1.5cmの円形対象領域を、各画像上に置くことにより記録された。増強は、各ジャーでのCT減衰と、正常食塩水(normal saline)が充填されたジャーでのCT減衰との差として計算される。第9図は、120KVpおよび137KVpでの0～30mgI/mlの範囲の濃度について、8～800HUの範囲の記録された増強レベルを示すグラフである。リニア関係であると仮定すると、濃度が1mgI/mlだけ増大すると、およそ25HUの濃度増強を生じる。

第6図に示す方法の最後のステップは、対象とする血管および臓器の増強パターンを時間の関数として表示する。これは、データストリームまたはグラフのいずれかにより行なうことができる。

本発明の精度を評価するため、種々の注入プロトコルを用いて、仮想患者についてのシミュレーショングラフを作った。これらのシミュレーショングラフは、コントラスト増強CTスキャンを受けた患者の実際の増強レベル測定を表す実験グラフと比較される。実験グラフは、後掲の表6に示す注入プロトコルについて、25～28人の3群の患者からの、大動脈および肝臓の記録された増強レベルの平均を表す。各注入は、125mlのIoversal-320からなる。実験増強グラフを作るのに使用されるデータは、増強レベル、単相および2相注入プロトコルとは無関係な実験で収集した。2相注入は、注入時に2つの注入量を使用する。単相

注入は、注入時に1つの注入量を使用する。

シミュレーショングラフは、仮想患者（該患者の体重は、対応する実験群の患者の平均体重に等しい）に基づいて、表6の3つのプロトコルの各々についてのコントラスト増強を表す。かくして、実験群の各点は、広範囲の実験増強値の平均を表し、一方、シミュレーショングラフの各点は、仮想患者の单一の増強値を示す。第10図は、表6に示した2相低速注入プロトコルについてのシミュレーショングラフ100および実験グラフ102を示す。仮想患者（その増強レベルがシミュレーショングラフ100に示されている）は、158ポンドの仮想体重を有する。この仮想体重は、28人の患者（その実平均増強レベルが実験グラフ

102に示されている)の平均体重に等しい。

第11図は、表6の単相低速注入プロトコルについてのシミュレーショングラフ104および実験グラフ106を示す。仮想患者(その増強レベルがシミュレーショングラフ104に示されている)は、171ポンドの仮想体重を有する。この仮想体重は、25人の患者(その実平均増強レベルが実験グラフ106に示されている)の平均体重に等しい。

第12図は、表6の単相高速注入プロトコルについてのシミュレーショングラフ108および実験グラフ110を示す。仮想患者(その増強レベルがシミュレーショングラフ108に示されている)は、177ポンドの仮想体重を有する。この仮想体重は、27人の患者(その実平均増強レベルが実験グラフ110に示されている)の平均体重に等しい。

コントラスト増強のシミュレーショングラフおよび実験グラフは、各グラフの最大増強レベルおよびグラフ間のパーセントの差に従って比較される。例えば、2相低速注入プロトコルを示す第10図では、模擬化した最大大動脈増強値は142.7HUであるのに対し、実験最大大動脈増強は163.4HUであった。また第10図において、模擬化した最大肝臓増強は53.8HUであるのに対して、実験最大肝臓増強は55.5HUであった。

単相低速注入プロトコルを示す第11図では、模擬化した最大大動脈増強値は220.4HUであるのに対し、実験最大大動脈増強は205.8HUであった。また第11図において、模擬化した最大肝臓増強は63.8HUであるのに対して、実験最大肝臓

増強は59.8HUであった。

単相高速注入プロトコルを示す第12図では、模擬化した最大大動脈増強値は321.3HUであるのに対し、実験最大大動脈増強は313.7HUであった。また第12図において、模擬化した最大肝臓増強は63.6HUであるのに対して、実験最大肝臓増強は60.8HUであった。

シミュレーショングラフと実験グラフとの間の最大増強の全平均差は、動脈増強については7.4%、肝臓増強については4.8%であった。第10図、第11図および第12図に示すように、シミュレーショングラフおよび実験グラフは、時間

変化の点でほぼ同一である。より詳しくは、表6における3つの全てのプロトコルについてのシミュレーショングラフと実験グラフとの間の平均増強は、大動脈増強については11.6%、肝臓増強については12.7%であった。

体重がコントラスト増強に最も大きい影響を与える患者変量の1つであることは良く知られている。本発明の機能を確認するため、コントラスト増強への体重の効果が仮想患者で模擬化された。第13(a)図は模擬化した動脈増強グラフを示し、第13(b)図は、一定身長(5フィート8インチ)および110、150、200、250の体重をもつ成人男子の単相高速注入プロトコルの模擬化した肝臓増強グラフを示す。これらのシミュレーショングラフは、コントラストの増強が体重により大きな影響を受けることを示している。例えば第13(a)図では、体重110ポンドの患者のピーク大動脈増強は、体重250ポンドの患者のピーク大動脈増強の2倍以上である。しかしながら、予期されるように、動脈ピークおよび肝臓ピークは大きくは変わらない。これは、心拍出量の変化が、血液体積および体液体積の変化により補償されるからである。第13図のシミュレーショングラフは、体重とコントラスト増強との間の反比例関係を示す患者の実験観察と良く相關している。

患者／造影剤サブルーチンでは、後述のように、2～10の間の透過性ファクタの選択が要求される。しかしながら、毛細血管を介しての透過性に関する心臓血管モデルの構成に使用される変量については殆ど知られていない。透過性は臓器毎に異なっており、かつ、その一部は、移送される物質に基づいて定まる。肝臓、脾臓および骨髄等の不連続毛細血管を有する臓器は、比較的高い透過性ファ

クタを有している。腎臓の有孔性毛細血管および腸は、中間の透過性を有している。心筋および皮膚の連続毛細血管は小さい孔を有し、かくして小さい透過性を有する。

透過性に関する幾つかの一般的情報が知られているけれども、特定の毛細血管を介しての透過性が制限される。例えば、造影剤のサイズは、毛細血管を介しての交換速度を決定する最も重要な特性の1つである。種々の物質に対する透過性は、各物質の分子量に従って変化する。グルコース(分子量=180)およびス

クロース（分子量 = 342）を含む殆どの栄養素および代謝産物は、非常に容易に拡散できる。

毛細血管を介しての交換が血流速度に比べゆっくり行なわれるとき、その交換は、主として拡散が制限された態様で行なわれる。逆に、血流速度に比べて毛細血管を介しての交換が迅速に行なわれる場合には、その交換は、主として血流速度が制限された態様で行なわれる。ヨウ素化された造影剤は、800～1,600の間の分子量をもつ比較的小さい分子からなる。このような造影剤は、数分以内の注入で、全細胞外液に、血管の外部に迅速かつ広範囲に分散されかつ高度に拡散される。従って、このモデルでは、造影剤の移送は最も速度が制限された態様で行なわれると想定され、この仮定は心臓血管モデルの全ての臓器に等しく適用される。

透過性（P）および移送面積（S）は、通常、一体として取り扱われる。なぜならば、非常に詳細な解剖学的情報なくしてこれらを別々に評価することは困難だからである。透過性と表面積との積（PS）は「毛細血管移送係数(capillary transport coefficient)」と呼ばれている。臓器でのPSの大きさは、しばしば、血流速度Qに対する比として表される。PS/Qが1より小さい場合には、拡散が制限された態様である。モデルでの許容できるPS値を決定する努力において、幾つかの異なるPS/Q値について模擬化されたCT増強グラフが作られる。第14(a)図には大動脈に関しあり第14(b)図には肝臓に関する、0.1、1、2、20および無限大に等しいPS/Q値についてのシミュレーショングラフが示されている。

シミュレーショングラフはまた、毛細血管空間と細胞外空間との間には、毛細血管を介してのバリヤ、すなわち各臓器を代表する単一隔室が存在しないと仮定して作られた。本発明により作られるPS/Q=20をもつ模擬化されたCT増強グラフは、毛細血管を介してのバリヤを無視して得られる模擬化されたCT増強グラフに非常に接近する。かくして、このPS/Q値は、速度が制限された毛細血管移送の上限近くの値である。第14(a)図および第14(b)図に示すシミュレーショングラフは、実験グラフと比較すると、特に濃密に灌流される組

織において、造影剤の移送が速度制限様に従がう。

第15図および第16図は、本発明により得られるサンプルの大動脈増強レベルおよび肝臓増強レベルを、それぞれデータフォーマットおよびグラフフォーマットで示す。本発明の作動は、第15図を参照することにより最も良く理解されよう。CTスキャンを行なう前に、オペレータは、本発明の上記説明に従って、身長、体重および心拍出量等の患者に特定の情報を入力する。次に、プログラムは、時間の関数として、予測した臓器の特定増強を示す出力データを発生する。出力データは、第15図に示すようなデータストリームの形態または第16図に示すようなグラフの形態にことができる。

オペレータは最初にこのデータを見て、提案された注入プロトコルが許容時間内に許容増強レベルを生じさせるか否かを決定する。データが、所望の増強レベルに決して到達しないことを示す場合、または所望の増強レベルが充分な時間持続しないことを示す場合には、オペレータは、別の注入プロトコルを選択し、次に、満足できる予測増強レベルが得られるまでプログラムを戻す。

オペレータは、許容できる予測増強レベルおよび時間を示す出力を得た後、適当なコリメーション厚さおよびテーブル速度を含むスキャン開始時点および時間を選択する。別の実施形態では、選択の全てまたは一部を、コンピュータにより遂行することができる。次に、この情報はCTスキャナに入力され、CT制御コンピュータからのオフラインが得られたならば、スキャンが遂行される。例えば、50の閾肝臓増強レベルを想定すると、第15図のデータは、患者への造影剤の注入後0.64分までは閾増強レベルに到達しないことを示す。また、このデータは、閾増強レベルが約1.7分間維持されることを示す。この情報を使用して、オペレータはスキャン開始時点、スキャン時間、コリメーション厚さおよびテーブル速

度をCTスキャナに入力し、その後、患者にスキャンを遂行する。別の実施形態では、出力情報を直接CTスキャナに自動的に伝送することもできる。

本発明のプログラムは、注入後の経過時間の関数として、対象組織の予測増強

レベルを含む出力を与える。上記のように、増強閾値は、これより低いと品質の劣るスキャンが生じる組織増強レベルである。スキャン時間は、スキャンの開始と、スキャンの終了との間の時間である。スキャンを最適化するためには、スキャンされた組織は、全スキャン時間に亘って、閾増強レベルに等しいかこれより大きい増強レベルを維持しなければならない。

本発明者は、スキャンされる組織の予測増強レベルが、最適スキャンに要求される基準に充分合致するか否かを決定すべく、得られた予測増強機能（時間に対する増強レベル）を分析する手段を設け、かつ出力が許容されるまで注入プロトコルを調節する手段を設けることにより、本発明を更に発展させた。

好ましい実施形態では、出力された予測増強機能が、組織増強レベルが所望の増強閾値に達しないこと、または組織増強レベルがスキャン時間に等しいかこれより長い時間だけ所望の閾値以上のレベルに維持されないことを表示する場合には、注入プロトコルを調節する手段を与えるようにするコンピュータプログラムを考える。

第18図を参照すると、好ましい実施形態の出力は、増強閾値を表す線152に重畠される時間の関数として予測増強レベルを示すグラフまたは曲線150である。ピーク増強（曲線150が到達する最高レベル）が所望の閾値より低いとき、または時間（B-A）が所望のスキャン時間より短いときは、増強レベルを高めて許容可能なスキャンを得なくてはならない。第18図のグラフでは、時間（B-A）で、増強曲線150が増強閾値より大きい。

ピータ増強が閾値に達しない場合、または時間（B-A）が所望のスキャン時間に等しくないかこれより大きい場合には、好ましい実施形態は、予測増強レベルを増大させるための2つのオプションをオペレータに与える。造影剤の体積、速度または濃度が増大すると、増強レベルを増大させることが当業界で知られている。増強レベルは、所与の時間、特定組織を通って移送される造影剤の量の関

数であるので、速度、体積および濃度のいずれを増大させても増強レベルは増大する。大部分の注入システムでは、体積および速度は、注入システムの制御装置により容易に調節される。また、殆どの医療施設では、一定数の異なる濃度を用

いている。従って、増強レベルを調節するための殆どの実用的調節は、体積および速度である。しかしながら、増強レベルを高めるのに、濃度の調節も許容できる。

第21図のフローチャートには、好ましい実施形態のこの態様のステップが示されている。予測造コントラスト増強関数、増強閾値およびスキャン時間の入力を受けた後、プログラムは、予測増強関数がスキャン時間より長い時間、閾値を超えるか否かを決定する。超えない場合には、オペレータは、(i) 造影剤体積を増大させるオプションまたは(ii) 速度を増大させるオプションのいずれかを有する。新しい体積、速度、またはこれらの両者を受けた後、プログラムは、最大許容速度または最大許容体積に到達したか否かを決定する。当業界では、注入速度および体積が最大限度（この限度を超えると、安全懸念が生じる）を有することが知られている。これらの限度は、特定患者、造影剤および使用される特定手順を含む多くのファクタに基づいて変化する。従って、本発明は、速度および体積についての最大値の入力を行なう。閾増強レベルに到達することなく、最大許容造影剤体積または注入速度に到達すると、プログラムは、両最大値に到達するまで、他方を増大できるようにし続ける。新しい値の入力後、プログラムは、これらの新しい値に基づいて予測増強関数を更新するステップを反復する。造影剤体積または速度は、時間(B-A)が要求されるスキャン時間に等しいかこれより長くなるまで、この態様で徐々に増大する。

好ましい実施形態では、ひとたび体積および速度が最大値に到達し、かつ予測増強関数が、スキャン時間に等しいかこれより長い時間についての閾値を超えない場合には、プログラムは、新しい増強閾値を選択すべきことをオペレータに知らせる。

好ましい実施形態は、オペレータが種々の速度および体積を入力することを許容するが、全プロセスを自動化してコンピュータプロセッサにより遂行されるよう構成することもできる。例えば、オペレータが速度および体積を選択して許

容可能な増強レベルを得る代わりに、線形二等分法 (linear bisection method) または他の既知の数学的方法をコンピュータにプログラムして、2つの境界値

の間の差を減少させかつこれらの境界値を更新することにより、収束点を求めることができる。

心拍出量の変化は、所与の組織の増強レベルに影響を与えるが、本発明者は、心拍出量が、特定の増強レベルに到達する時間に対し非常に強い影響を与えることを見出した。しかしながら、プログラムは、患者に最も緊密に関連していると考えられる心拍出量を選択し、かつこの値を、予測増強関数の計算に使用する。プログラムはまた、心拍出量についての別の値のオペレータ入力を与えて、得られる各増強関数を上記方法を用いて試験する。この方法では、オペレータは、特定注入プロトコルが、患者の心拍出量の如何に係わらず、全スキャン時間についての所望閾値を超える予測増強関数を作ることを確認する。

第21図のフローチャートに示すように、予測増強時間（B-A）が要求されるスキャン時間より長い場合には、本発明の方法は、オペレータが、(i) 造影剤の体積を減少させること、(ii) 注入量を減少させること、または(iii) 現在の増強レベルを維持しつつ時点Aと時点Bとの間の最適スキャン時間をサーチすることのいずれかのオプションを選択できるようとする。オプション(i)および(ii)は、より効率的なスキャンを行なうため、または患者の病歴に関する理由のために使用することができる。例えば、造影剤の体積を減少させることにより、コストを節約できかつ、許容できるスキャンを作るのに不必要的造影剤を患者に付加する必要性をなくすことができる。造影剤は患者に副作用を与えることがあるので、造影剤の量を減少させることは、患者が首尾よくCTスキャンを受けるための造影剤の量を制限する上で好ましい。

第21図のフローチャートに示すように、体積および／または速度を減少させるプロセスステップは、調節方向を除き、これらの値を増大させる方法と事実上同一であり、従ってこれらの値を増大させる方法に関する上記説明は、ここにも等しく適用できる。また、速度および／または体積を増大および減少させるプロセスステップを1つのスキャン手順に使用できることも予知でき、例えば、閾値を下げた後に、一方向の調節によって増強レベルに非常に大きな変化が生じるな

らば、増強レベルは、過大時間に対する修正閾値を超えることが予測される。

別の態様すなわち上記懸念がオプション(iii)で述べたようなファクタではない場合には、好ましい実施形態は、選択された注入プロトコルを維持しつつ時点Aと時点Bとの間の最適時間（この時間は、スキャン時間に等しくかつこの時間中に組織の増強レベルが最大になる）を決定するオプションが可能である。本願で最初に説明した方法は、増強レベルが閾値を超えたか否か、またはスキャン時間中に閾値を超える組織増強レベルを得るために、種々の入力パラメータに修正が必要であるか否かを、注入の前に予測できる点で、従来技術に比べ非常に優れている。この態様において、オペレータは、注入開始後の適正遅延を決定し、スキャニング並びに最適スキャン時間を開始できる。また、この情報は、オペレータが、テーブル速度およびコリメーション厚さを含む種々のスキャンパラメータを変更して、組織増強レベルが閾レベルを超えたときに、時間中にスキャンを達成できるようにする。

或る状況下では、予測組織増強関数は、スキャン時間より長い時間、閾増強レベルを超える。オペレータは、組織増強レベルが閾レベル以下に低下する前にスキャンが完了する限り、組織増強レベルが閾値を超えた後のどの時点でスキャンを開始するかを任意に選択できる。更に本発明では、発明者は、閾値より大きい予測増強時間が所定時間より長い時間だけスキャン時間を超える場合に、時点Bと時点Aとの間の最適時間ウィンドウ中にスキャンを生じさせるべく、スキャン開始時点を選択する手段を設けた。第21図のフローチャートに示すように、時間(B-A)が予測スキャン時間に等しい（またはこれより約10%長い）場合には、時点Aはスキャニングの開始点となる。かくして、スキャニングの最適時間ウィンドウは、時点Aで開始し、かつ時点Bで終了する。しかしながら、時間(B-A)が予測スキャン時間プラス10%よりかなり長い場合には、本発明は、利用可能な予測増強を最大化することにより、時間(B-A)内に最適時間ウィンドウを選択する。これは、第19図を参照することにより最も良く理解されよう。

第19図において、スキャンすべき組織の増強曲線すなわち関数150は、所望の増強閾値152と一緒に、増強対注入後の経過時間の関係を示すグラフ上に

表示される。図示のように、スキャンすべき組織の増強レベルは、時点0でのレベル0から、時点Aでの所望の増強閾値に等しいレベルまで増大する。組織増強レベルは、閾値より大きいピーク増強レベルまで上昇し続け、次に、時点Bでの所望閾値に等しいレベルまで再び減少する。時点Bの後は、組織増強レベルは、閾値より下に減少し続ける。当業界で知られているように、単相注入により、第19図に示すような単一ピーク増強レベルが得られる。かくして、閾値より上の予測増強時間は、(B-A)として表される。

依然として第19図を参照すると、本発明の方法は、本発明の方法は、時間差(D-C)がスキャン時間に等しくなる2つの時点(CおよびD)を選択し、これらの時点Cと時点Dとの間で、閾値より上の増強曲線下の面積(AUC)が最大化される。第21図のフローチャートのステップの1つで実行されるように、時点Cが一定時間(D-C)で増分的に前進するとき、AUCの組を計算して、最適スキャン時間を決定する。第1AUCは、時点Cと時点Aとが一致するときに計算される。これは、組織増強レベルが第2時間での閾レベルに等しくなるとき、スキャンの終了に一致する。このAUCの組を計算した後、最大AUCの組、最適スキャン開始時点(C)およびスキャン終了時点(D)を選択する。

当該組におけるAUCの数は、時点Cが前進される増分に基づいて定められる。もちろん、前進増分が小さいほど、最適スキャンニングに予測される時間についてのより正確な平均が得られる。本発明者は、1秒の単位で時点Cを増分的に前進させる間にAUCを計算することは満足できるものであることを見出した。増強曲線が単相であるとき、AUCの組のプロットは同様な分布を証明し、最適スキャンニング時間はピーク増強点を保有する。かくして、単相スキャンでは、計算されたAUCがひとたびピーク値から低下し始めたならば、最大AUCを知るべきである。

従来技術とは異なり、本願に最初に開示した発明は、組織増強が首尾よく閾値に到達するか否か、全スキャン時間中、組織増強レベルが閾値より上に維持されるか否か、および組織増強レベルが閾値を超える時点でスキャンが開始できるようにする適正スキャン遅延を、オペレータが注入開始前に予測することを可能にする。上記改善は、許容可能な増強レベルを得るため、注入プロトコルを最適化

する手段を設け、かつ許容可能な増強の時間がスキャン時間より長いことが予測されるときにスキャン開始時点を最適化することにより、本発明を優れたものとする。

これらの方法および最初に説明した方法は、従来技術を大幅に改善するものでありかつ予測は、充分に許容できる精度範囲内にある。しかしながら、本発明者は、より正確な予測を行なえるようにすることにより本発明を更に改善した。前述のように、組織増強レベルは、スキャンを行なうときにスキャンされる組織の造影剤の体積および濃度に直接関係している。造影剤は、心臓血管系により患者の全身に分散されるため、所与の時点での所与の組織における造影剤の量は、患者の全身への造影剤の移送に影響を与える患者の種々の特定パラメータに関連する。これらのパラメータとして、身長、体重、性、年齢および心拍出量がある。

身長、体重、性および年齢とは異なり、心拍出量は容易に測定することはできない。前述のように、病状または従前の心疾患を含む多くのファクタが心拍出量に影響を与える。また、患者は、彼らの全生涯に亘って同一の心拍出量を維持する訳ではない。

最適スキャン遅延を正確に予測するには、モデルへの正しい心拍出量の入力が必要である。例えば、患者の心拍出量が小さくかつ心臓状態が未知であるためオペレータが標準心拍出量を使用する場合には、組織のスキャンニングを開始するための予測最適時間は、組織のスキャンニングを開始する実最適時間とは一致しない。予測閾レベルが最終的に一致しても、不正確な心拍出量の入力のため、スキャンニングの時間とは依然として一致しない。

心拍出量の変化を説明するため、最初に説明した意図は、心臓血管系の数学的モデルに種々の心拍出量値を入力することである。また、最初に説明した本発明は、オペレータが心拍出量に対して幾つかの異なる値を選択しあつ他の値に対応する一群の予測組織増強関数または曲線をつくり出す。注入前に一群の曲線を予測しあつ分析することにより、オペレータは、心拍出量の如何に係わらず、組織増強レベルが閾増強に一致またはこれを超えることを確信できるであろう。

後に説明する発明では、全群が、心拍出量状態の全スペクトルについて予測組

織増強関数を表すように、各群のメンバが僅かに異なる心拍出量状態を有する。

群のメンバを増大させると、所与の患者の予測精度が高まる。例えば、標準心拍出量を各群のメンバ間で10%から110%まで10%だけ変化させると、心拍出量を除き同じ体質をもつ10人の患者に、予測組織増強レベルを与え、予測増強関数は、各患者間の心拍出量に単に10%だけ差異を生じさせる。

最初に説明した本発明は、注入を開始しつつ増強曲線の群と実際の増強曲線とを比較した後、実際の増強を測定し、どの群のメンバが実際の増強レベルに最も緊密に似ているかを決定する。この方法で、本発明は、閾レベルに到達する前のスキャンの早期に、スキャンパラメータが適当であるか否かを決定する手段を提供し、かつ必要ならば調節することができる。

これは、従来技術に比べ重大な改善であるので、必要に応じてスキャンパラメータを調節できるように、曲線群とスキャンすべき組織の実際の増強レベルとの比較は迅速に行なうべきである。従って、後に説明した本発明は、注入前に、大動脈のような対象領域における予測増強関数の組合せを使用し、かつ注入開始後は実増強レベルの測定値を使用して、肝臓のようなスキャンすべき組織の組織増強関数を予測するときにモデルにより使用される（適正心拍出量状態のような）補正ファクタを計算する。この好ましい実施形態は、注入後に、大動脈の連続低用量プリスキャンニングを行って、数学的モデルを、心拍出量のような未知のすなわち測定困難な特定患者のパラメータに較正する。造影剤は肝臓よりも大動脈の方により早く到達するので、大動脈の増強レベルの測定値をフィードバックとして使用すると、肝臓スキャンニングの必要な立上がりの前にスキャンパラメータに補正を施すことができる時間を増大させる。

好ましい実施形態は、コンピュータプログラムで実施され、かつスタンドアロンコンピュータ、CTスキャン機械に設けられたコンピュータまたは注入システムに設けられたコンピュータで実施される。また、また、本発明は、同じコンピュータにより制御される注入器およびCTスキャン機械を有するCTスキャンシステムで実施できる。好ましい実施形態では、コンピュータプログラムは、患者の心臓血管系の数学的モデルを収容している。この数学的モデルの詳細は前に完

全に説明した。

コンピュータプログラムは、患者および心臓血管系を通る造影剤の移送に影響

を与える注入プロトコルのこれらのパラメータの入力値を受け入れる。これらのパラメータとして、患者の年齢、性、身長、体重、心拍出量、注入速度、体積、濃度、フェーズおよびスキャン時間がある。プログラムは入力を受け入れ、かつ大動脈増強および肝臓増強の注入後の経過時間の関数として予測増強レベルを発生する。第20図は、特定体質をもつ特定患者のプログラムからのデータ出力を与えかつ標準心拍出量を予測する表を示す。オペレータは、上記方法を用いて注入プロトコルを既に調節しており、予測増強関数が、スキャン時間を超える時間についての閾値を確実に超えるようにする。第20図に示される情報の欄は次の通りである。「時間」という見出しをもつ最左欄は、注入の開始からの経過時間を表す。次の右側の欄は、計算した予測肝臓増強レベルをハンスフィールドユニット（HU）で示す。次の欄は、予測増強レベルと、50ハンスフィールドユニットとして予め選択した閾値との差を示す。次の欄は、計算されたAUCを示し、各エントリはその対応するスキャン開始時点と整合している。例えば、9.6の第1エントリは、40秒のスキャン開始時点および70秒のスキャン終了時点に一致している。本発明の方法論を使用すると、最大AUCは、60のスキャン開始時点および90のスキャン終了時点に一致する263.8として容易に識別される。最適時間ウィンドウのスキャン開始時点およびスキャン終了時点が、第20図の表の最終欄に示されている。

スキャン開始時点の予測を高めるため、本発明の方法は、第20図の表のアウトプットを更新または確認するのに使用できる。最初に、注入開始前に、ベースラインスキャンが対象領域で遂行され、これにより、対象領域の実増強レベルの計算を行なうことができる。当業界で知られているように、ベースラインスキャンは、低用量スキャンすなわちパーシャルスキャンであり、一般的なスキャンに比べてX線用量が大幅に低くかつガントリーの全回転以下の回転で視界が得られる。かくして、X線用量は通常の撮像スキャンよりかなり小さいが、スライス画像を再構成できる。

好ましい実施形態では、実際の大動脈増強関数が、別の心拍出量を用いてつくられる予測大動脈増強関数と比較され、肝臓増強関数を予測する前にモデルに適用すべき補正ファクタを計算する。補正ファクタを適用した後、つくられた予測

肝臓増強関数は、補正ファクタを用いないでつくられた予測肝臓増強関数よりも正確である。モニタリングされる対象領域はスキャンすべき組織であるが、スキャンすべき組織とは異なる対象領域（スキャンすべき領域より速い測定応答を与える領域）をモニタリングして、数学的モデルを特定患者に較正しつつスキャンパラメータを更新するための最大時間が得られるようにするのが好ましい。好ましい実施形態では、対象領域は、実増強のためにモニタリングされかつスキャンされる組織が闕増強レベルに到達前に充分に分析される領域が選択される。これにより、プログラムが、モニタリングからのフィードバックを使用することを可能にして、次に組織増強関数を予測すべく使用されるモデルの精度を高めることができる。この場合、より高精度の組織増強関数を使用して、スキャンニングの立上がり前に最適スキャンパラメータを選択することができる。

オペレータが適当な対象領域を選択しつつ対象領域のベースラインスキャンを遂行した後、選択した注入プロトコルに従って注入が開始される。注入が開始された後は注入が管理されるので、対象領域の増強レベルをモニタリングするのに、低用量プリスキャンX線を使用するCTスキャン装置が使用される。プリスキャンモニタリングからの情報がプログラムにより使用され、第23図に示すような実際の大動脈増強関数が得られる。第23図に示すように、比較のため、同じグラフに、予測領域増強関数160と、実領域増強関数162とが示されている。プリスキャンモニタリングにより作られるデータはまた、造影剤増強レベルをチャートで表示すること、またはモニタリングされる対象領域の実画像を再構成するのにも使用できる。

充分な時間が経過した後、予測領域増強関数と、対象領域の低用量プリスキャンニングによりつくられた実領域増強関数とを比較することができる。この比較結果は、スキャンされる組織の予測組織増強レベルを発生させる前に、心拍出量のようなファクタの数学的モデルを較正するのに使用できる。第23図を参照す

ると、予測大動脈増強関数160が、プリスキャンモニタリングからの実際の大動脈増強関数162と一緒に示されている。

また第23図には、2つの大動脈曲線に対応する最初に予測した肝臓増強関数164と、更新または較正した予測肝臓増強関数168とが示されている。理解

されるように、患者の低下した測定心拍出量のため、肝臓スキャンニングの立上がりは、最初に予測したより長く遅延されなくてはならない。低用量プリスキャンニングによる大動脈増強レベルの実測定に基づく予測肝臓スキャンニングを較正すなわち微調整すべく、このフィードバックが本発明により使用される。

測定された大動脈増強曲線162の傾斜は所定時点での計算されかつ予測大動脈増強曲線160の計算された傾斜と比較して、予測大動脈拍出量と患者の実大動脈拍出量との差を決定することができる。しかしながら、この傾斜の比較は、信用されていない。なぜならば、早期の大動脈増強測定は脈動的でかつ雑音が多いからである。本発明者は、注入後の経過時間の関数として実増強をグラフ化することにより（増強曲線162）、および所定時間後に増強曲線の下の面積（AHC）を測定することにより、この計算したAHCが、患者の大動脈拍出量の信頼できる非常に多くのインジケータを形成することを見出した。

好ましい実施形態による方法は、時間の関数として実増強レベルを表すべく、大動脈増強の実測定をプロットし、かつ所定時点での実際の大動脈増強関数の曲線の下の面積（AHC）を計算する。このAHCは、予測領域増強関数の曲線の下の領域と比較してモデルの精度を評価しつつ補正ファクタを計算することができる。本発明は、移送に影響を与える患者の特定パラメータの全てが知られている訳ではないとき、患者の特定組織の予測増強レベルを決定するのに非常に有効である。例えば、前述のように、心拍出量は、容易には測定できない患者の特定パラメータである。しかしながら、患者の心拍出量を決定するため、予測大動脈増強関数と実際に測定した増強関数との差を分析することができる。大動脈増強と肝臓増強との間の遅延は、大動脈から肝臓への造影剤の分散に必要な時間を表わしつつ心拍出量に比例することが知られている。心拍出量が小さいほど、造影剤が大動脈に供給される時点と、肝臓に供給される時点との間の遅延は長くなる

。かくして、標準心拍出量より小さないと、肝臓スキャンニングの立上がりも遅延させて、スキャンニングをピーク増強と一致させなくてはならない。

本発明の方法は、単相高注入プロトコルを受ける一定身長（5 フィート 8 インチ）および体重（150 ポンド）をもつ仮想成人男子のコントラスト増強に心拍出量の効果を及ぼすのに使用された。モデルに特定された心拍出量は、標準心拍

出量に 0.25、0.50 および 2.0 を掛けることにより変化させた。予測大動脈増強には、第 22 (a) 図に示すように 4 つの増強曲線がつくられ、かつ予測肝臓増強には、第 22 (b) 図に示すように 4 つの増強供給がつくられた。第 22 (a) 図から分かるように、心拍出量が減少すると、ピーク増強に対する時間遅延は、大動脈増強曲線および肝臓増強曲の両者で増加する。ピーク大動脈値は、心拍出量の減少につれて増加し、一方、第 22 (b) 図では、ピーク肝臓増強のプラトーは長くなる。

本発明の方法は次のように実施される。本発明のコンピュータプログラムを使用してルックアップテーブルをつくり、種々の心拍出量に基づいて、対象領域に予測領域増強レベルの種々の出力を発生させることができる。ルックアップテーブルに示すように、予測大動脈増強レベルは、高心拍出量（200%）、標準心拍出量（100%）、弱心拍出量（75%）および低心拍出量（50%）について 5 秒間隔で計算される。また、大動脈曲線の下の面積は、異なる各心拍出量について 5 秒間隔で計算された。第 24 図の最後の欄は、低用量プリスキャンニングから測定した実際の増強レベルおよびこれらの増強の実領域増強曲線の下の面積のリストの一例を示す。

第 24 図の表の最後の欄に示すように、注入後の所定時間（例えば 20 秒）が選択され、20 秒に等しい時点での実 AHC が計算される。オペレータ（またはコンピュータ）は、次に、20 秒での実 AHC と、最初の 4 つの欄の予測 AHC とを比較して、どの欄が $776 \text{ HU} * \text{秒}$ の AHC を最も正確に予測するかを決定する。この表から分かるように、75% に等しい心拍出量をもつ欄が、20 秒での AHC ($AHC = 768 \text{ HU} * \text{秒}$) に最も緊密に一致する。心拍出量がひとたびこの態様で決定されると、75% の心拍出量を使用する予測肝臓増強関数を計算で

きる。これは、肝臓増強を、非常に高い精度で予測することを可能にする。なぜならば、このモデルは、コントラスト増強に影響を与える患者の特定パラメータに、一層緊密に較正されるからである。

第20図の表は、前述のように、特定体質をもつ患者の肝臓スキャンニングの最適な立上がりを決定しつつ標準心拍出量を仮定する。第24図の表に示す大動脈モニタリングの結果を使用すると、同じ患者に対する修正表がつくられる。前述

述のように、第24図の表の結果は、患者のより正確な心拍出量は標準の75%であることを明らかにする。従って、肝臓スキャンニングの最適な立上がりを予測するための、第25図に示す新しい表がつくられた。第20図から第25図の比較から分かるように、肝臓スキャンニングへの最適立上がりは、60秒（これは、標準心拍出量を用いて予測された）から、80秒（75%の標準心拍出量を用いて予測された）の遅延に変化される。最適スキャン時間は、前述のようにスキャン時間についての最大AHCにより、本発明を使用して、こうしんされた肝臓スキャンニングパラメータについて決定される。かくして、心拍出量を容易に測定できない場合でも、最大増強時間中に全スキャン時間を遂行できるように、肝臓増強レベルが正確に予測される。

また、オペレータまたはコンピュータは、スキャン遅延のようなスキャンパラメータを修正する充分な時間を有する。なぜならば、心拍出量の計算は注入開始後20秒で行なわれ、かつ注入開始後約80秒までは、肝臓スキャンニングは立上がるべきではないからである。実際の大動脈増強曲線の下の面積を計算する前の大きな遅延は、より正確な結果をもたらすけれども、本発明者は、注入開始後15～20秒での大動脈拍出量の測定が許容できるものでありかつスキャンパラメータの更新に充分な時間であるとを見出した。

第26図のフローチャートには、本発明の方法の別の実施形態が示されている。この実施形態（コンピュータプログラムに具現するのが好ましい）は、異なる心拍出量が所定AHCに到達する時点（ t_1 ）を示しつつ各（ t_1 ）に相関関係をもつ予測最適肝臓スキャンニング時間（ t_{1*} ）を示す補間ルックアップテーブルの創出を必要とする。この実施形態への入力は、患者内で達成される大動脈

増強の実レベルである。

このプログラムは、入力を使用して実際の増強関数をグラフ化しつつ実際の増強曲線の下の面積 (AHC) を規則的時間間隔で計算する。計算された実AHCが、表をつくったAHCに等しい場合には、注入開始後に消費された時間が記録される。この記録された時間は、次に、表に使用されて、記録時間に最も近い時間 t_1 を見出す。対応時間 t_1 が表中に見出されたならば、肝臓スキャンニングの立上がりのための対応する最適時間 (t_1^*) が与えられる。かくしてオペレータは、表を使用して、肝臓増強の立上がり前（肝臓スキャンが開始する充分前）に予測遅延を得ることができる。

本発明には種々の変更を施すことができ、これらの変更は当業者には明らかであろう。しかしながら、これらの変更は本願の教示内に含まれ、本発明は、請求の範囲の記載によってのみ制限されるものである。

付表 A
表 1. 成人の血管系における血液の見積り分布

領域	体積	
	ml	%
心臓 (拡張期)	360	7.2
肺の	440	8.8
動脈	130	2.6
毛細血管	150	3.0
静脈	160	3.2
全身の	4,200	84
大動脈および大きな動脈	300	6.0
小さな動脈	400	8.0
毛細血管	300	6.0
小さな静脈	2,300	46.0
大きな静脈	900	18.0
合計	5,000	100
基準からの修正 (MILNOR)		

表 2. 成人の心拍出量の見積り分布
(肝臓は、肝動脈および肝門動脈の両血液供給を受ける)

領域	血流	
	ml/分	%
上肢	325	5.0
頭	975	15.0
冠動脈	260	4.0
気管支	130	2.0
腎臓	1,430	22.0
肝臓	1,885	29.0
肝動脈	455	7.0
肝門動脈	1,430	22.0
脾臓／胃	430	6.6
膵臓／腸	1,000	15.4
体幹／下肢	1,495	23.0
合計	6,500	100

基準からの修正 (WADE)

表 3. 成人の体液の見積り分布

隔室	体積 (リットル)
ICF (赤血球を除く)	19.1
ECF (血漿を除く)	15.9
血液 (血漿+赤血球)	5.0
全身の水量	40.0

イオヘキソールの体積分布に基づく見積り (OLSSON)

表 4. 成人の%血流速度および毛細血管体積の見積り分布
(領域的毛細血管体積は、合計で122% (肝門系が付加分22%に寄与) の領域的血流に対する比例計算で求めた)

領域	血流		毛細血管体積
	%	ml	
上肢	5.0	12	
頭	15.0	37	
冠動脈	4.0	10	
気管支	2.0	5	
腎臓	22.0	54	
肝臓	29.0	71	
脾臓／胃	6.6	16	
膵臓／腸	15.4	38	
体幹／下肢	23.0	57	
合計	100 (122)	300	

表 5. 体重70kgの成人の臓器の見積り体重、含水量および液体積
(肺は、それぞれ、150mlおよび5mlの毛細血管体積をもつ50%の実質組織および50%の非実質組織からなる)

臓器	重量(g)	%水	液(ml)	液容量
脳	1,450	76	1,102	1,065
心臓	300	79	237	227
肺	500+500	79	790	635
腎臓	300	83	249	195
肝臓	1,800	68	1,224	1,153
脾臓／胃	170/150	70	224	208
脾臓／腸	60/1,770	70	1,281	1,243
合計	7,000			

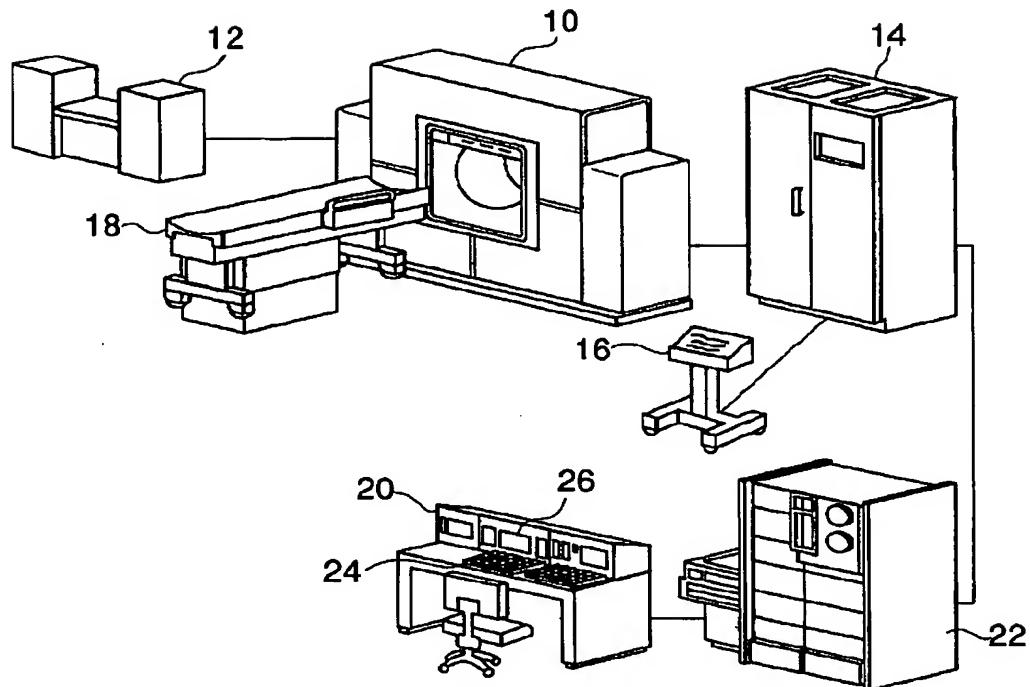
基準からの修正 (ICRP, MAPLESON)

表 6. 試験した注入プロトコル

プロトコル	第1	第1	第2	第2	注入	患者数	体重の平均範囲
	速度	速度	速度	速度	時間		(1b>)
	(ml/s)	体積	(ml/s)	体積	(秒)		
		(ml)		(ml)			
2相注入(低)	2.5	50	1	75	95	28	158 (100-205)
単相注入(低)	2.5	125	—	—	50	25	
単相注入(高)	5.0	125	—	—	25	27	

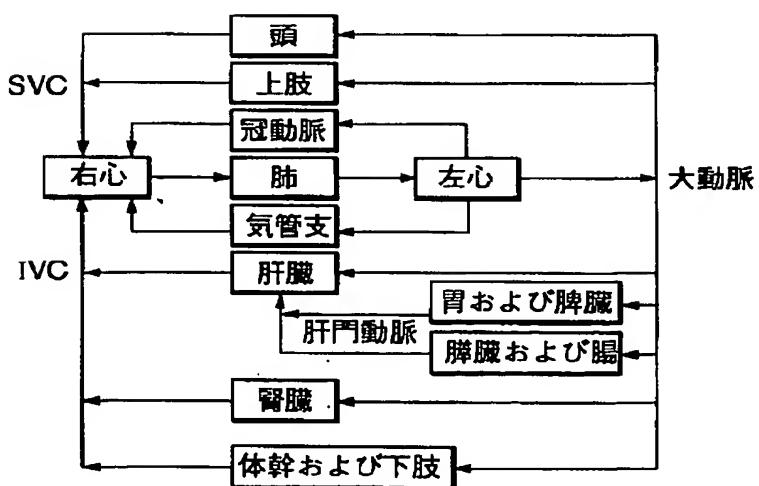
【図1】

FIG.1

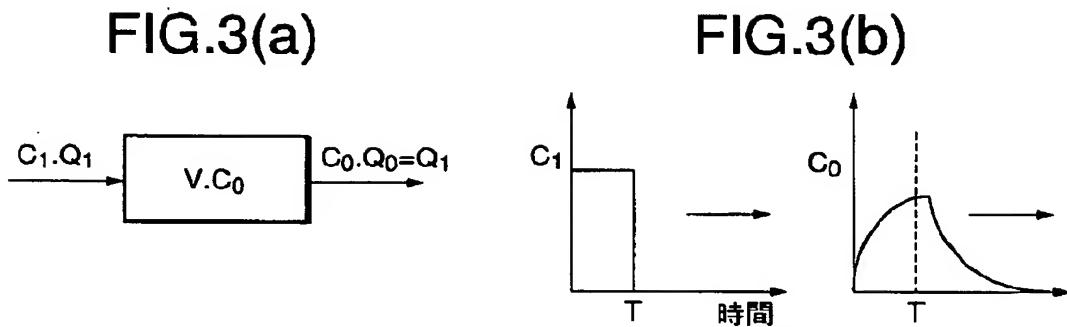


【図2】

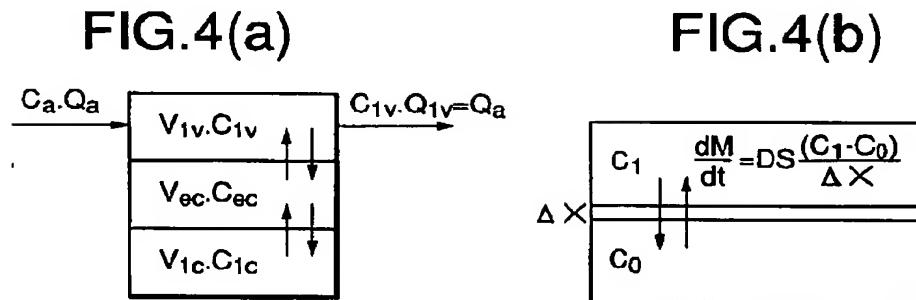
FIG.2



【図3】

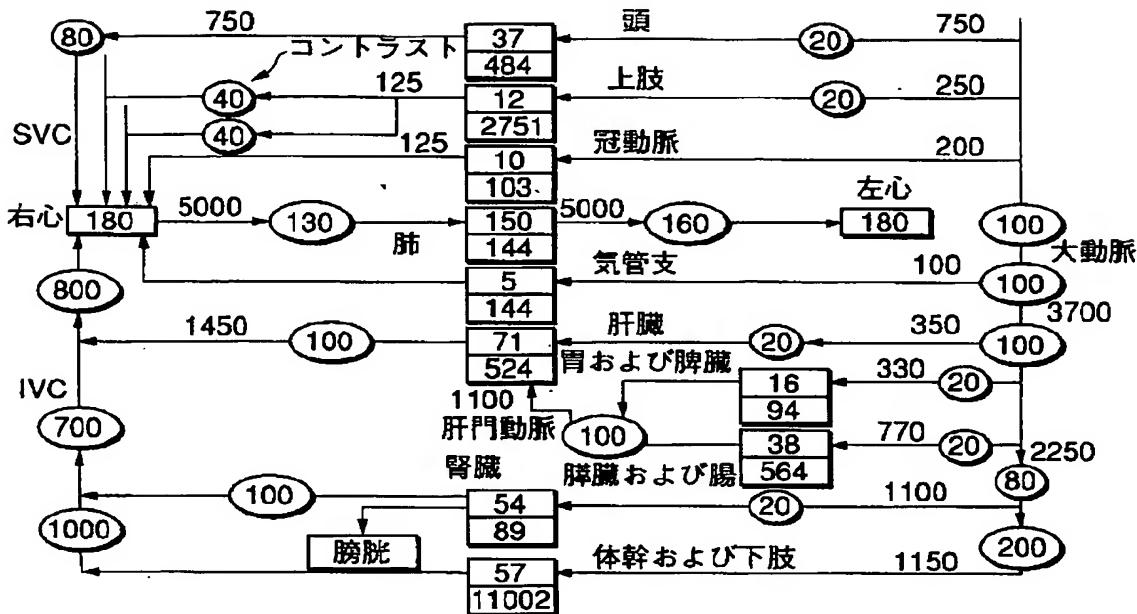


【図4】



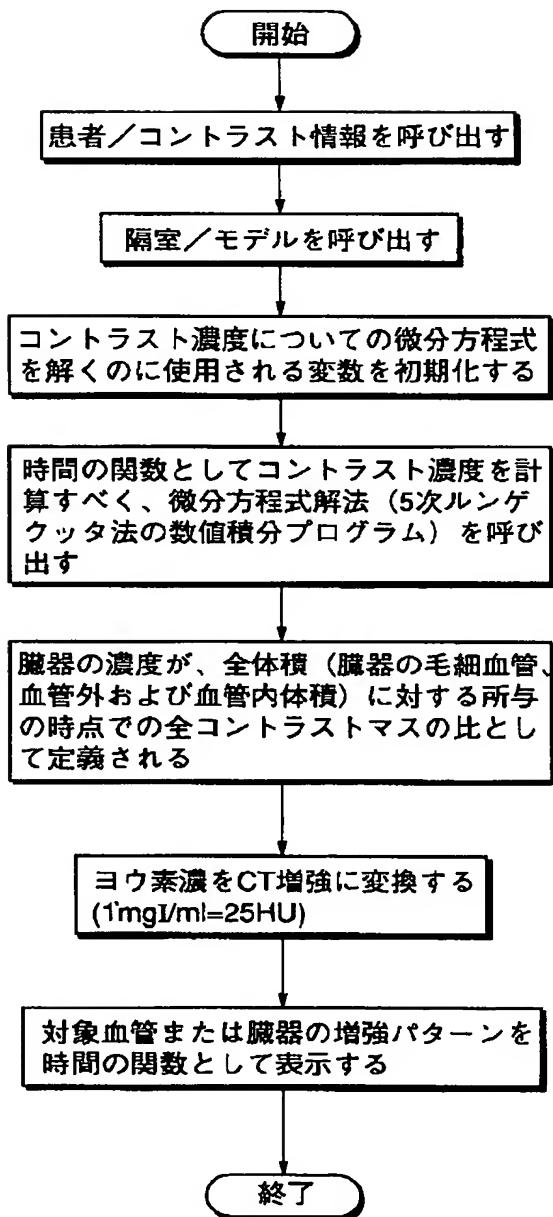
【図5】

FIG.5



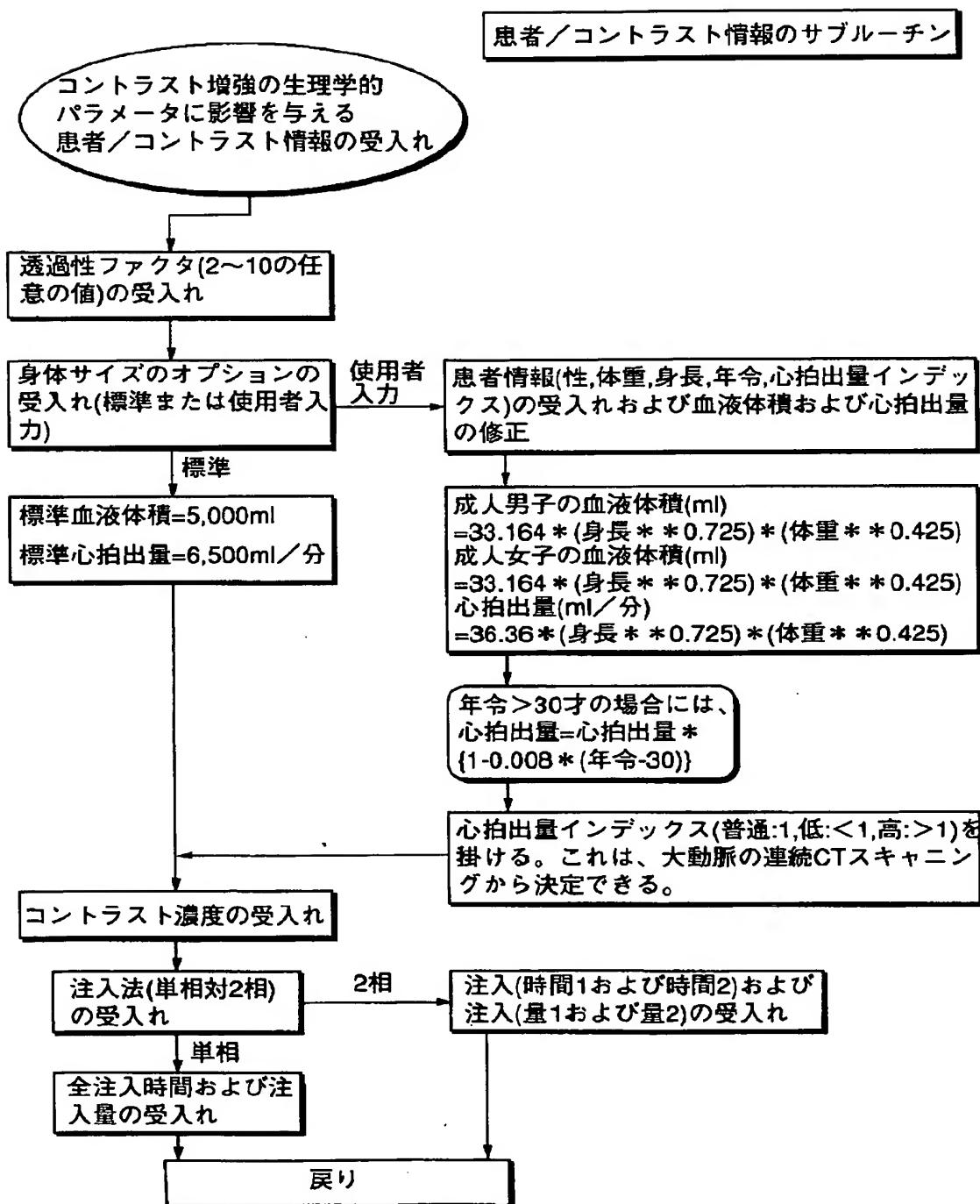
【図6】

FIG.6



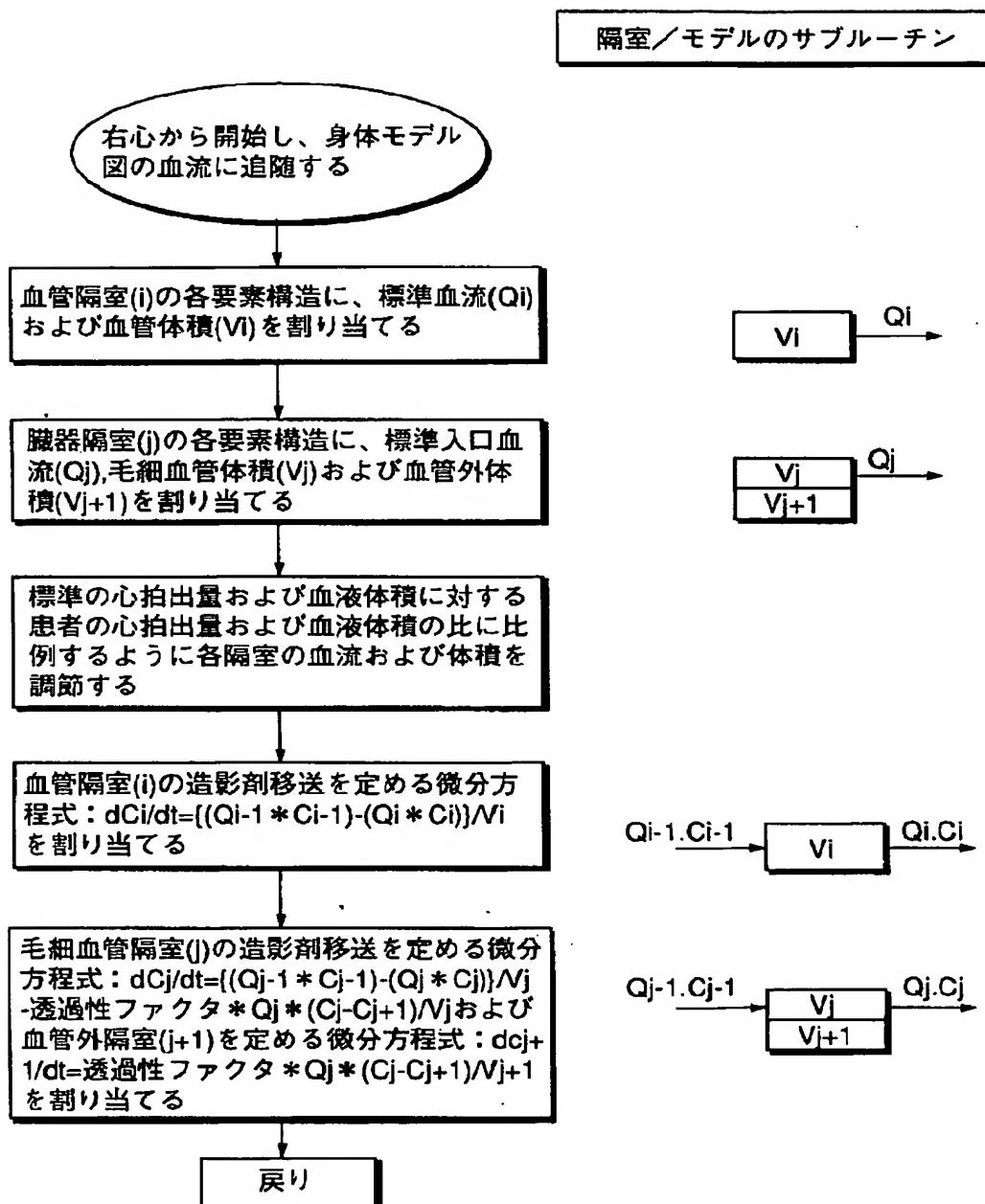
【図7】

FIG.7



【図8】

FIG.8



【図10】

FIG.10(a)

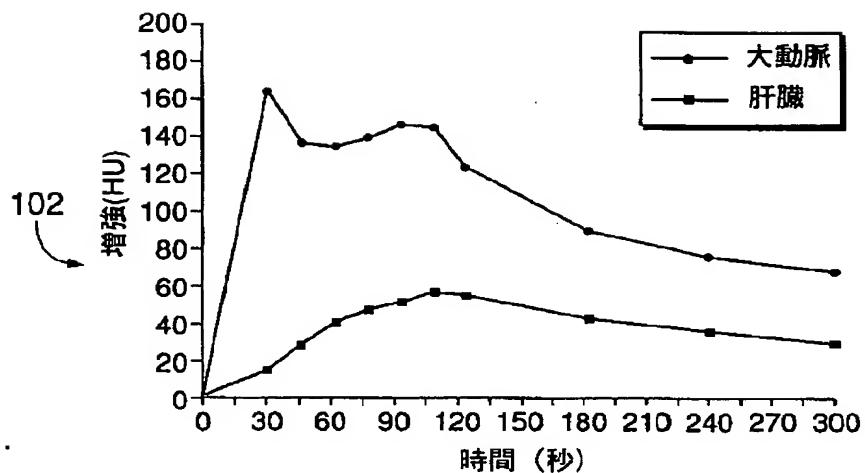
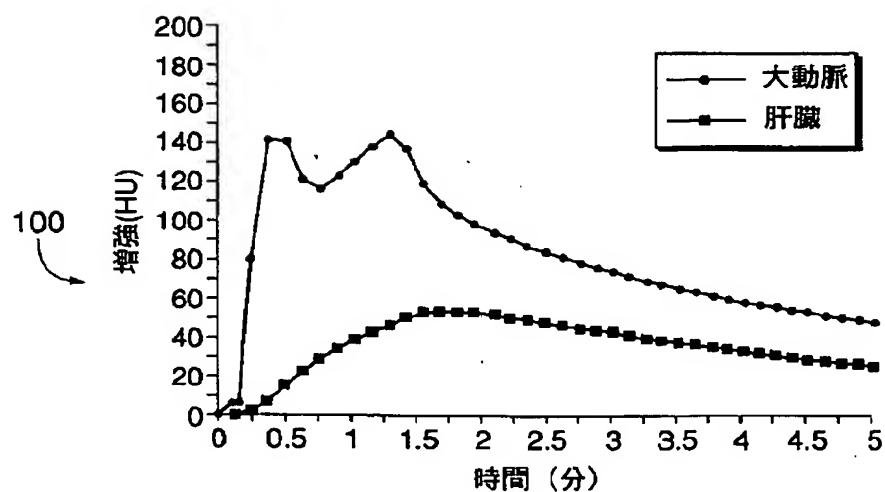


FIG.10(b)



【図11】

FIG.11(a)

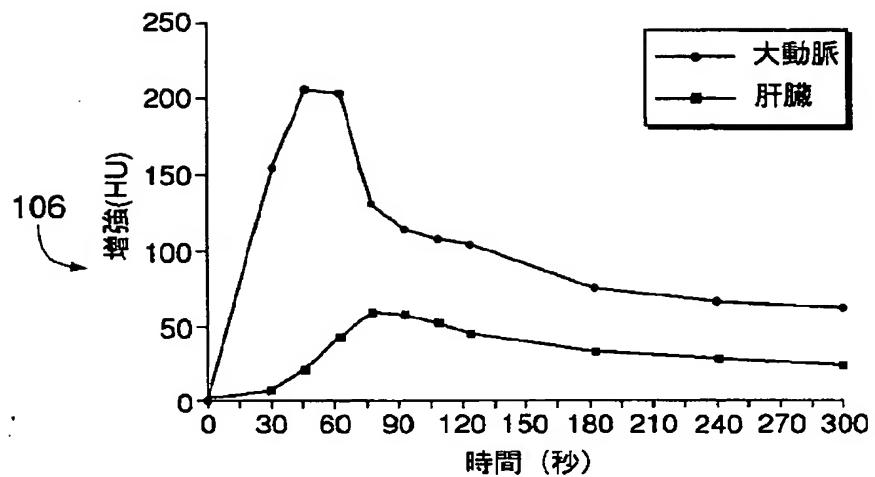
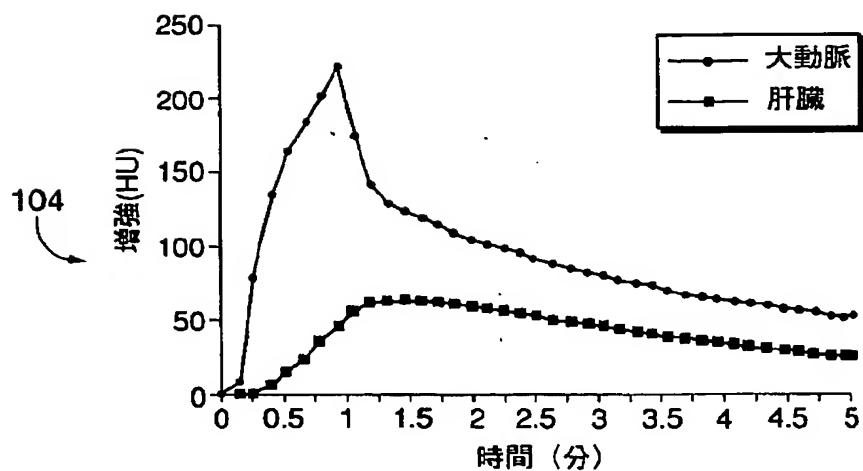


FIG.11(b)



【図12】

FIG.12(a)

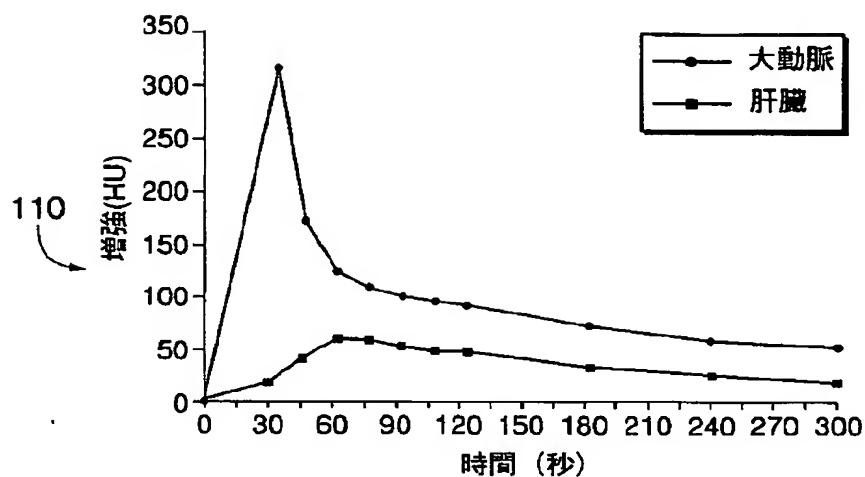
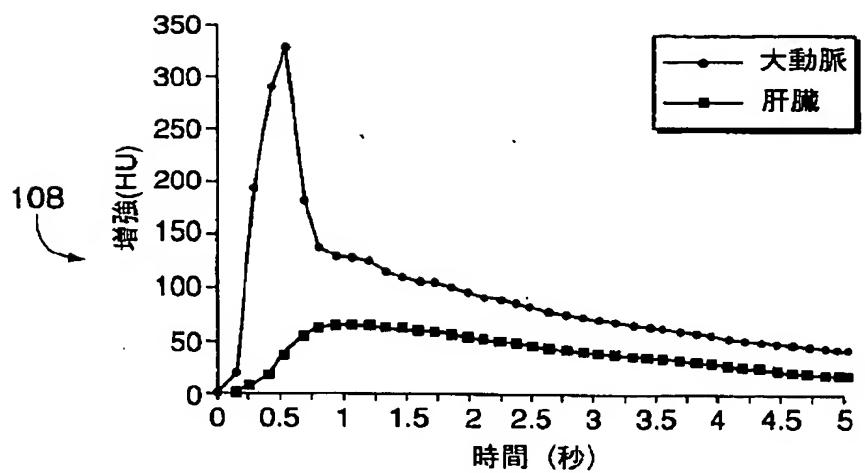


FIG.12(b)



【図13】

FIG.13(a)

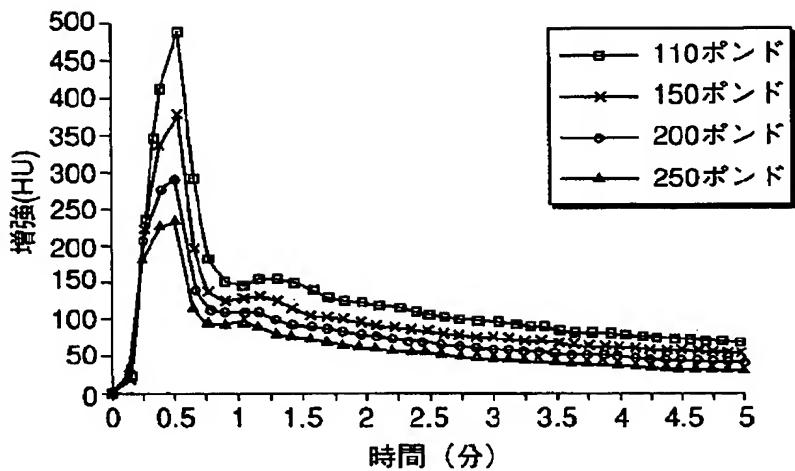
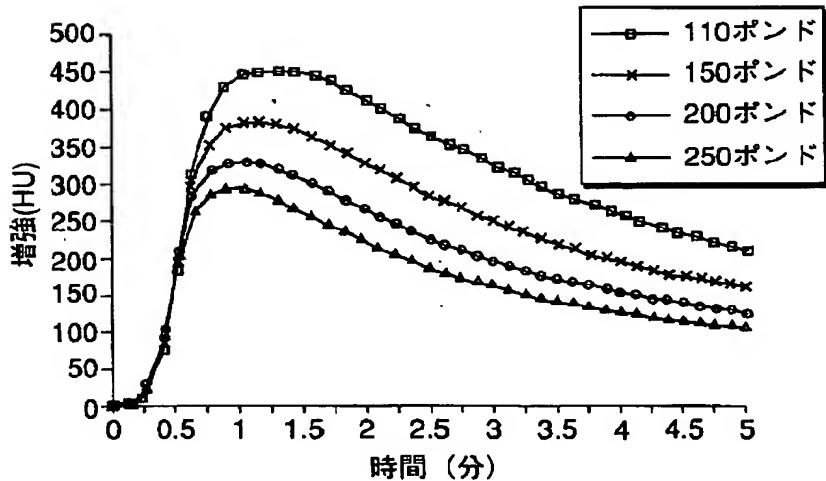


FIG.13(b)



【図14】

FIG.14(a)

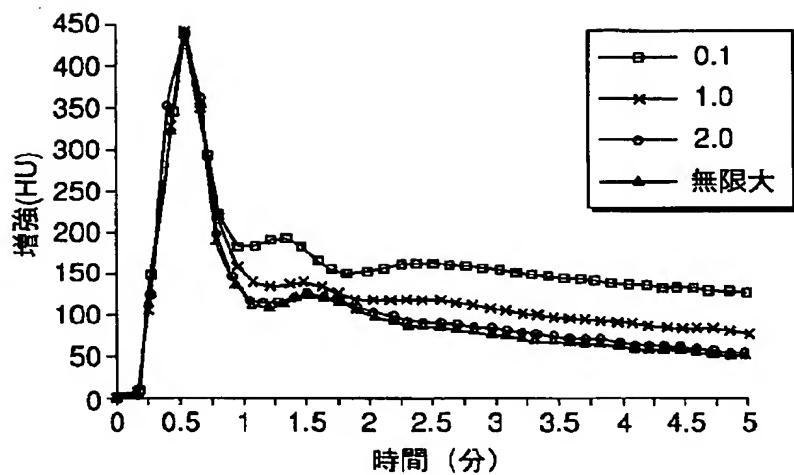
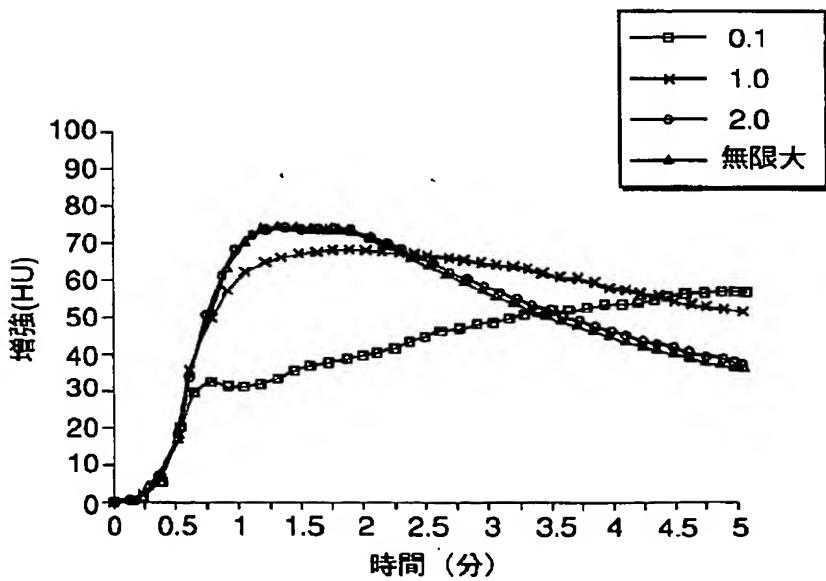


FIG.14(b)



【図15】

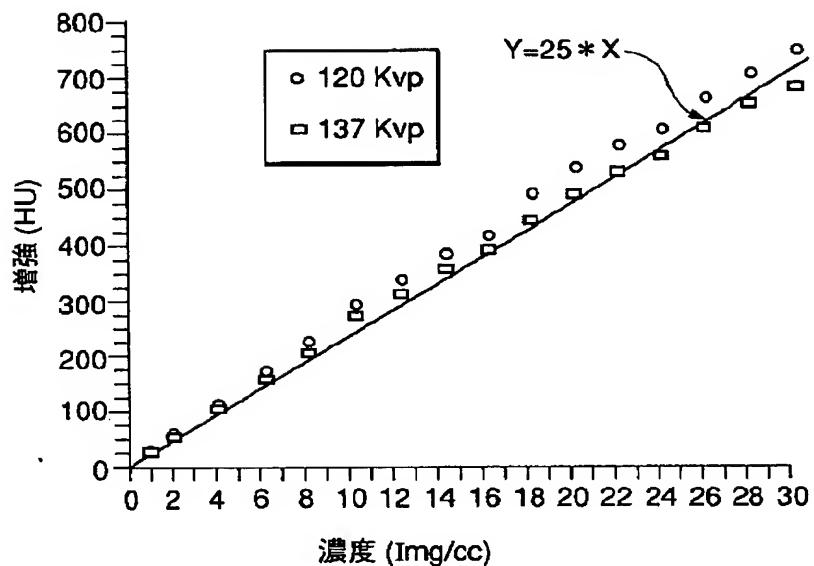
FIG.15

増強 (HU)

時間 (分)	大動脈	肝臓
0	0	0
0.13	16.23	0.02
0.25	187.3	3.12
0.38	285.65	15.53
0.51	324.22	34.8
0.64	176.9	52.39
0.77	135.62	60.29
0.91	127.09	62.9
1.04	127.15	63.57
1.17	122.31	63.57
1.3	114.23	63
1.43	108.87	61.84
1.56	106.65	60.38
1.69	104.54	58.93
1.82	100.87	57.47
1.95	96.48	56
2.07	92.46	54.45
2.2	89.1	52.81
2.34	86.21	51.15
2.47	83.57	49.55
2.59	81.09	48.04
2.73	78.65	46.51
2.85	76.5	45.11
2.98	74.49	43.79
3.11	72.56	42.51
3.23	70.72	41.29
3.37	68.93	40.1
3.49	67.25	38.97
3.63	65.63	37.87
3.75	64.17	36.87
3.88	62.78	35.93
4.01	61.45	35.01
4.14	60.21	34.16
4.27	58.99	33.32
4.4	57.83	32.52
4.52	56.75	31.78
4.65	55.75	31.1
4.78	54.79	30.44
4.9	53.85	29.79
5	53.18	29.34

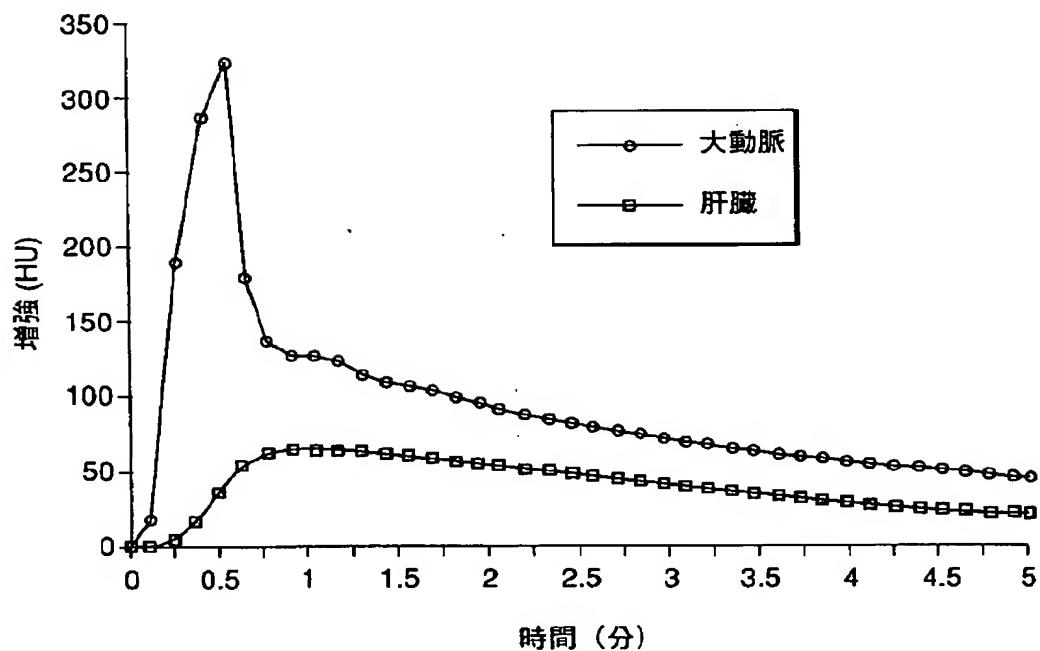
【図9】

FIG.9



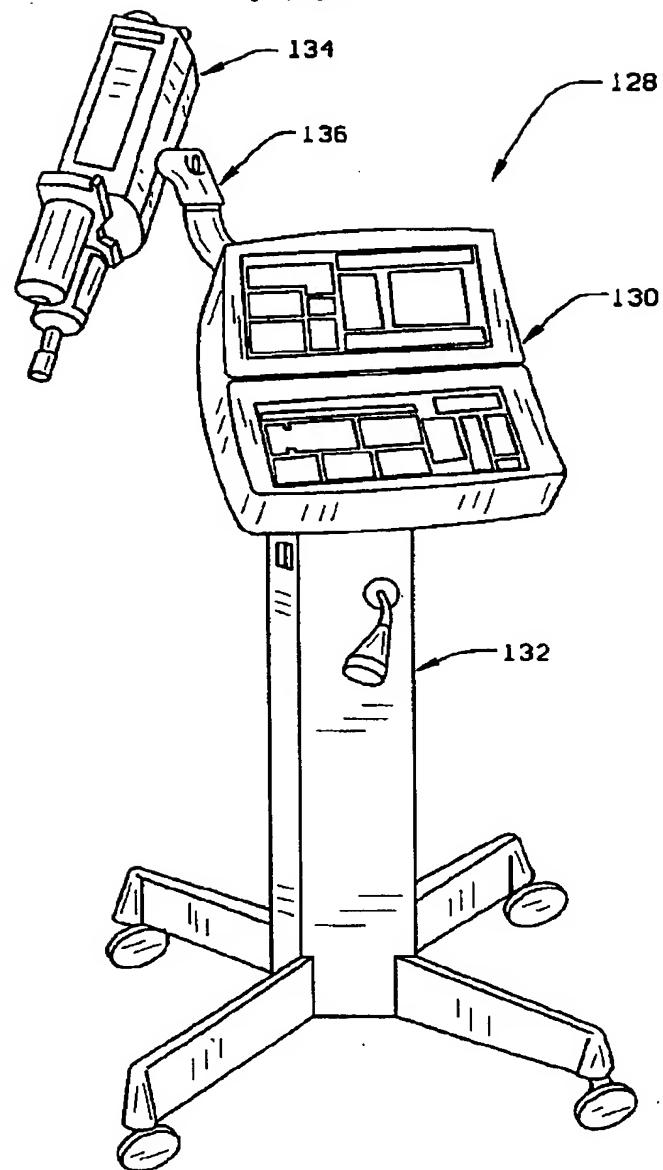
【図16】

FIG.16



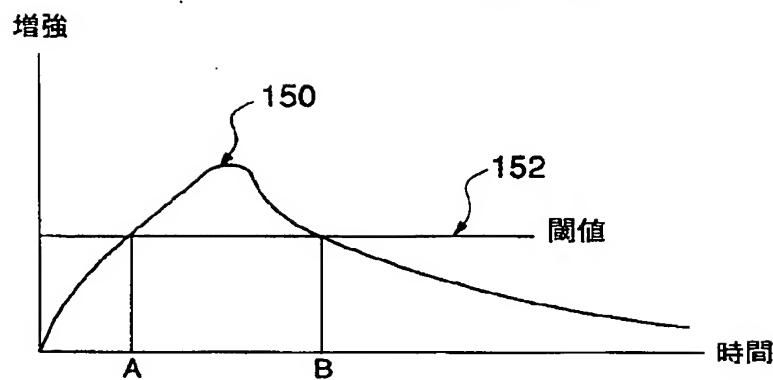
【図17】

FIG.17



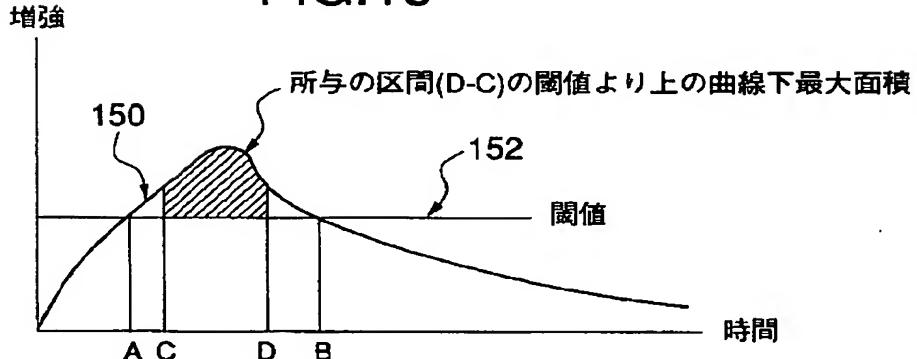
【図18】

FIG.18



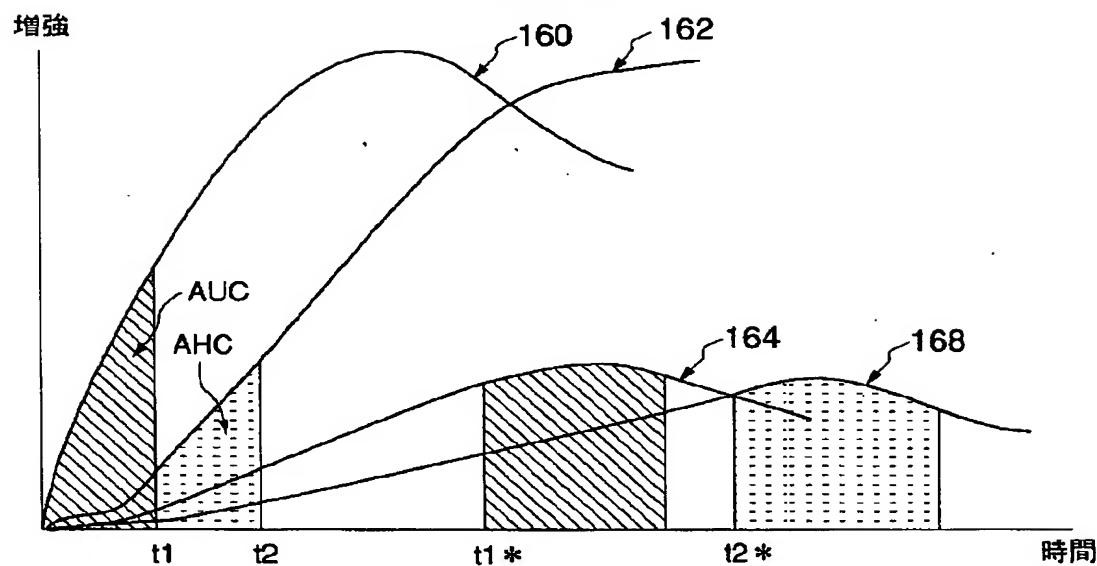
【図19】

FIG.19



【図23】

FIG.23



【図20】

FIG.20

入力パラメータ

患者	年令 性 身長 体重 心拍出量 (良,普通,悪)
注入	単相対2相 体積 濃度 注入速度
CTスキャン	試験形状 (肝臓,血管) スキャン時間

出力パラメータ

予測コントラスト増強曲線

増強妥当性 (イエス/ノー)

妥当性閾値より上のスキャン時間
 ノーの場合: 体積又は流量を増大
 イエスの場合: 体積又は流量を減少

最適スキャン遅延

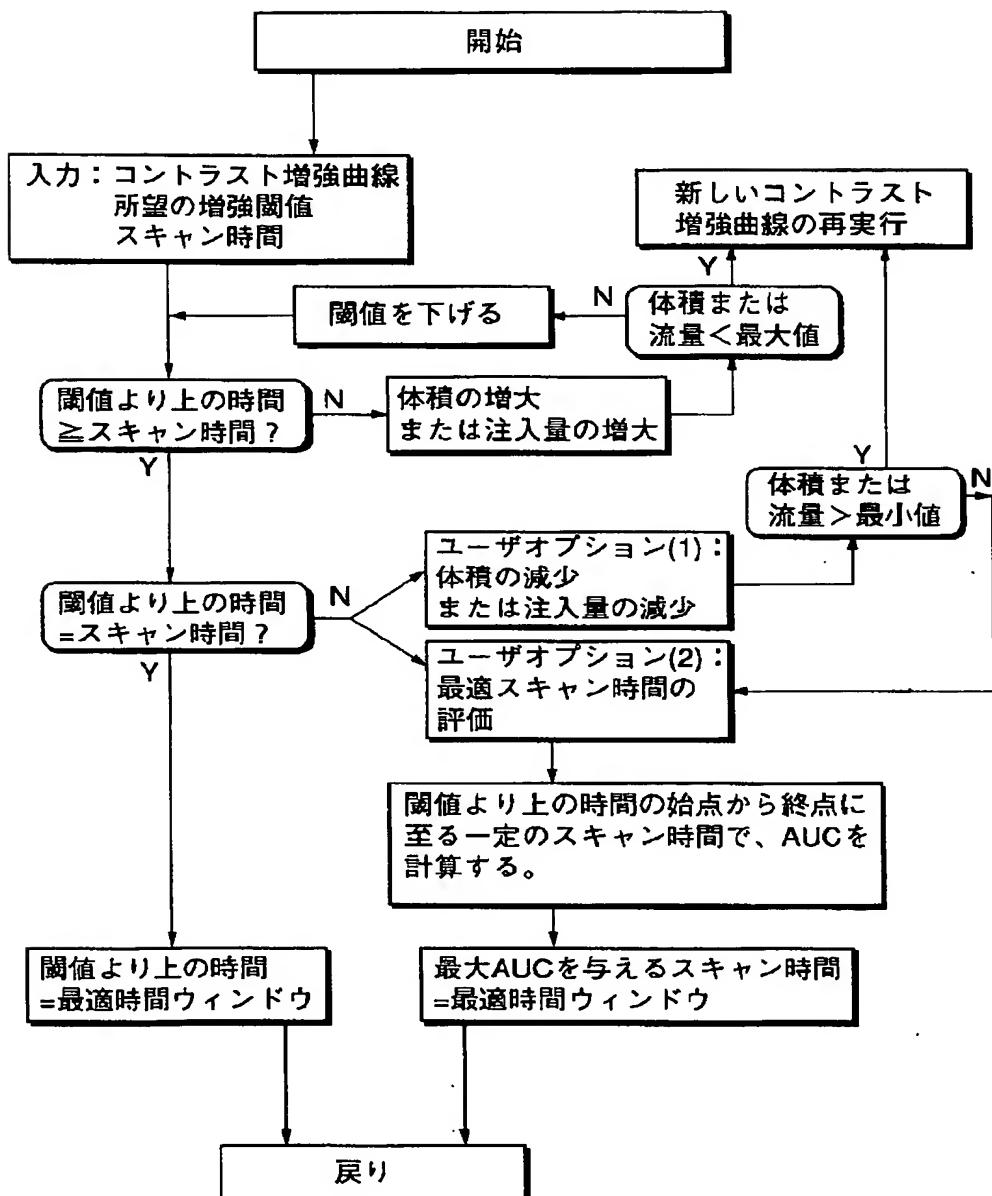
心拍出量=100%

時間	予測肝臓 増強レベル	妥当性の閾値 (50HU) を減じる	スキャン時間(30秒) に亘るAUCの計算	最適時間 ウィンドウ
秒	HU	HU	HU・秒	
0	0	-50		
5	0	-50		
10	0	-50		
15	1	-49		
20	4	-46		
25	10	-40		
30	17	-33		
35	25	-25		
40	34	-16	9.6	
45	43	-7	129.0	
50	49	-1	205.6	
55	53	3	246.6	
60	56	6	263.8	
65	58	8	263.7	スキャン開始
70	58	8	252.6	
75	58	8	233.9	
80	58	8	209.8	
85	58	8	181.9	
90	57	7	151.4	スキャン終了
95	56	6	119.4	
100	55	5	86.0	
105	54	4	51.5	

スキャンは、スキャン時間に亘り最大AUC(263.8HU・秒)で開始される
 (BOLD=スキャン時間)

【図21】

FIG.21



【図22】

FIG.22(a)

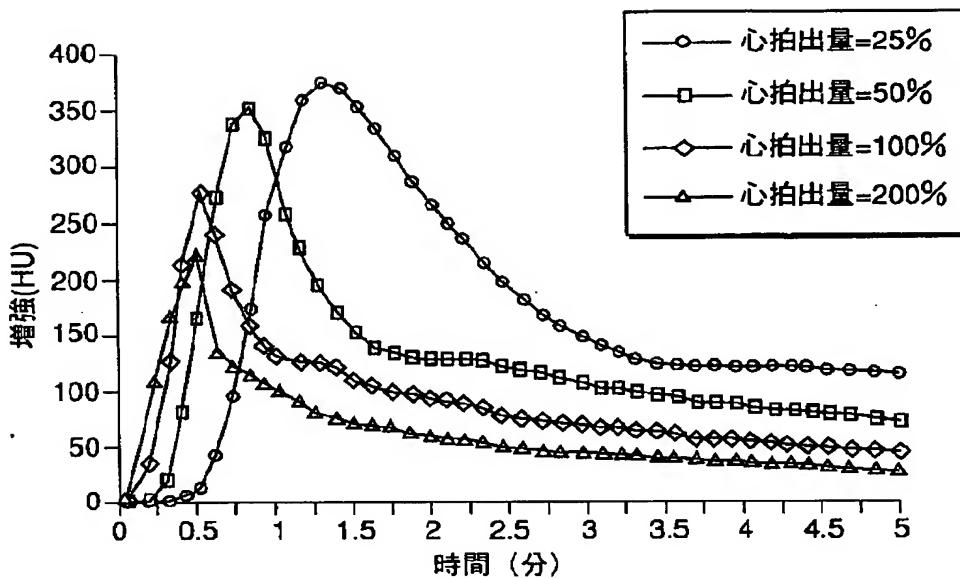
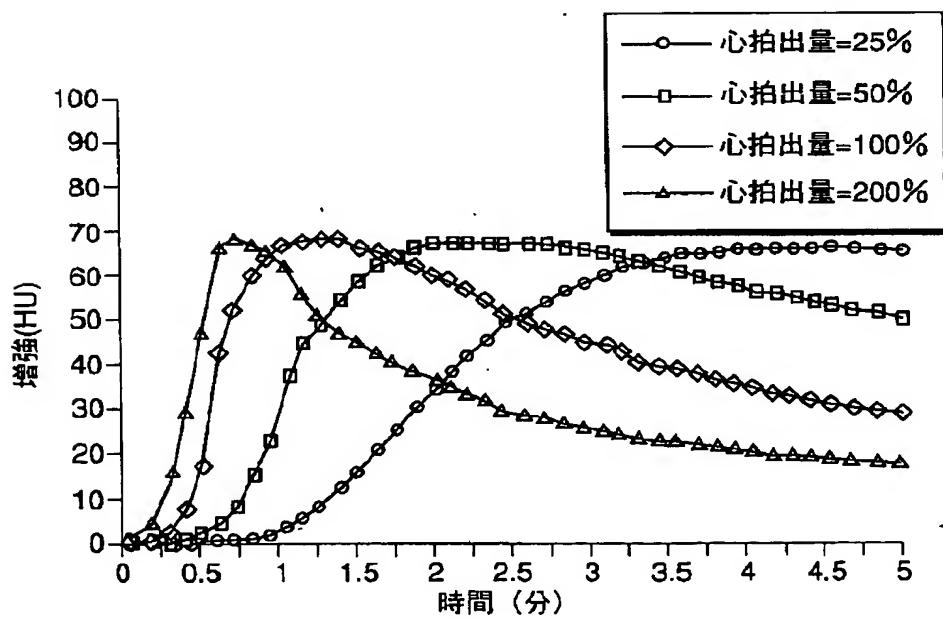


FIG.22(b)



[図24]

FIG.24

時間 秒	種々の心拍出量での最適スキャンタイミングの調節				心拍出量=50%			
	予測大動脈増強AUC	予測大動脈レベル	予測大動脈増強AUC	予測大動脈増強AUC	予測大動脈増強AUC	予測大動脈レベル	予測大動脈増強AUC	予測大動脈増強AUC
	HU	HU・秒	HU	HU・秒	HU	HU・秒	HU	HU・秒
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	11	56	0	1	0	0	0	0
10	60	354	22	113	7	37	0	0
15	93	819	72	475	48	275	11	56
20	115	1391	120	1074	99	768	45	281
25	134	2059	158	1864	148	1508	95	755
30	152	2819	187	2801	190	2459	151	1509
35	169	3663	212	3864	225	3582	200	2507
40	147	4396	220	4965	249	4828	242	3716
45	121	5003	189	5912	244	6047	279	5109
50	110	5553	159	6705	210	7097	287	6544
55	104	6074	140	7403	179	7990	269	7890
60	98	6565	127	8039	157	8774	240	9092
65	93	7031	120	8640	142	9483	206	10124
70	89	7476	116	9220	132	10142	185	11047
75	85	7902	112	9781	126	10770	165	11872
80	81	8309	109	10324	122	11379	151	12629
85	78	8696	105	10850	119	00975	140	13329
90	74	9068	102	11362	116	12556	133	13992
95	72	9426	100	11862	113	13122	128	14630
100	69	9771	98	12352	110	13671	124	15252
105	67	10104	96	12831	106	14202	123	15866
110	64	10426	94	13299	104	14721	122	16474
115	62	10738	91	13754	102	15231	120	17074
120	60	11040	89	14197	100	15733	118	17665
125	59	11333	86	14629	99	16228	116	18244
130	57	11617	84	15050	98	16716	113	18810
135	55	11894	82	15460	96	17197	111	19364

75%の心拍出量をもつ患者については、実大動脈増強AUCは、20秒(BOLD)で776HU・秒であり、20秒(768HU・秒)での予測大動脈増強AUCに最も緊密に一致する。肝臓増強の最適時間(ウインドウ)は、75%の心拍出量をもつ患者(第25回)の予測肝臓増強曲線を分析することにより計算される。

【図25】

FIG.25

最適増強のための時間ウィンドウの計算

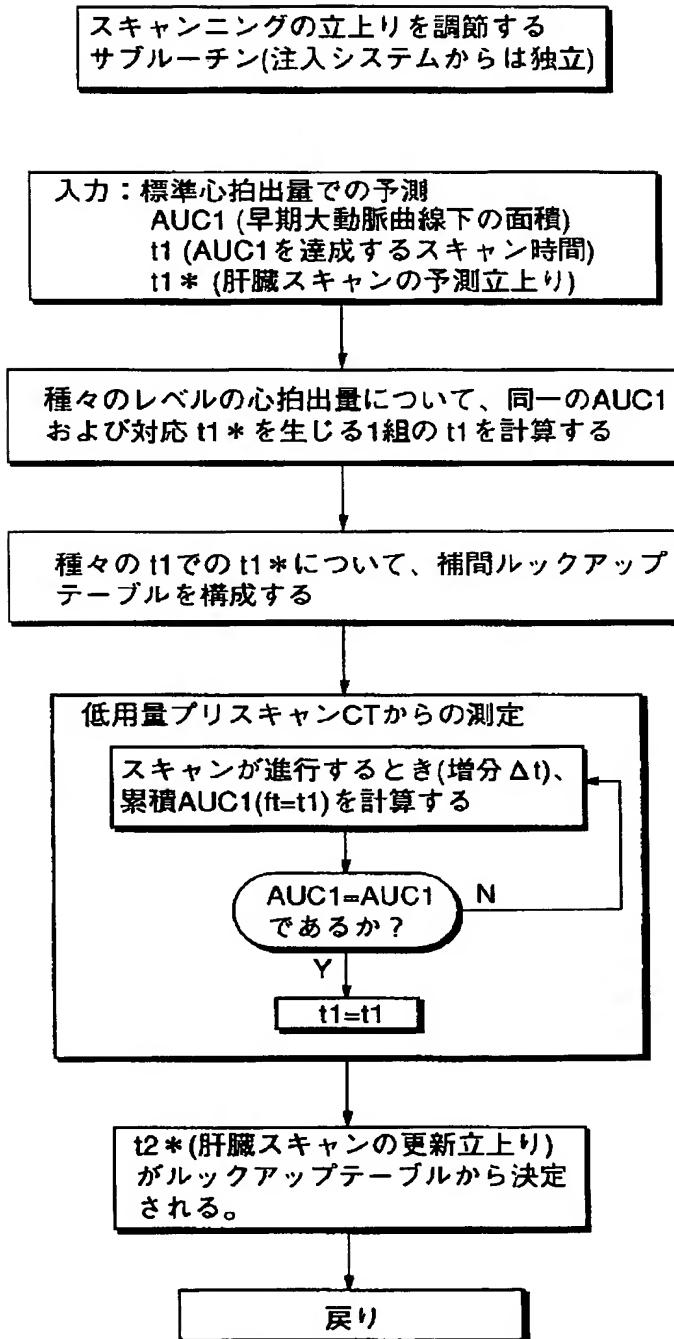
心拍出量=75%

時間 秒	予測肝臓 増強レベル HU	妥当性の閾値 (50HU)を減じる HU	スキャン時間(30秒) に亘るAUCの計算 HU・秒	最適時間 ウィンドウ
0	0	-50.0		
5	0	-50.0		
10	0	-50.0		
15	0	-49.7		
20	2	-48.5		
25	4	-45.6		
30	9	-40.7		
35	16	-34.3		
40	23	-27.4		
45	30	-19.8		
50	38	-11.6	23.8	
55	45	-5.2	122.8	
60	49	-0.5	191.0	
65	53	2.8	236.3	
70	55	5.1	264.5	
75	57	6.6	279.2	
80	58	7.6	284.0	スキャン開始
85	58	8.2	281.3	
90	58	8.5	272.6	
95	59	8.5	259.3	
100	58	8.4	242.1	
105	58	8.0	222.3	
110	58	7.6	200.7	スキャン終了
115	57	7.1	177.8	
120	56	6.4	154.2	
125	56	5.8	130.1	
130	55	5.1	105.7	
135	54	4.4	80.6	
140	54	3.7	54.8	
145	53	3.0		
150	52	2.3		
155	52	1.6		
160	51	0.9		
165	50	0.1		
170	49	-0.7		

スキャンは、スキャン時間に亘り最大AUC(284.0 HU・秒)で開始される
(BOLD=スキャン時間)

【図26】

FIG.26



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US96/15680
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(6) : A61B 6/03 US CL 378/8, 95; 364/413.15 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 378/4, 8, 95, 98.9, 98.11, 98.12, 210, 901; 364/413.14, 413.15		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS search terms: contrast agent, computed tomography, patient, parameter, injection, protocol		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,034,987 A (FUJIMOTO et al.) 23 July 1991	All
A	US 5,301,672 (KALENDER) 12 April 1994	All
A	US 5,383,231 (YAMAGISHI) 12 January 1995	All
A, P	US 5,459,769 (BROWN) 17 October 1995	All
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other source "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 09 JANUARY 1997	Date of mailing of the international search report 28 JAN 1997	
Name and mailing address of the ISA/LIS Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  DAVID VERNON BRUCE Telephone No. (703) 308-0956	

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF
, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S
Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD
, RU, TJ, TM), AL, AU, BA, BB, BG
, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU,
IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, L
T, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL
, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, UZ,
VN

(72)発明者 ブリンク ジェイムズ エー
アメリカ合衆国 ミズーリ 63122 セン
ト ルイス ルーサー コート 412

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成14年4月23日(2002.4.23)

【公表番号】特表2000-506398(P2000-506398A)

【公表日】平成12年5月30日(2000.5.30)

【年通号数】

【出願番号】特願平9-514356

【国際特許分類第7版】

A61B	6/03	375
		330

【F I】

A61B	6/03	375
		330 C

手続補正書

請求の範囲

平成13年1月7日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特許出願番号 平成9年特許出願第514356号
国際出願番号 PCT/US98/15680

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
住所 アメリカ合衆国 ミズーリ 62006 セント ルイス
アストン ウニイ 1601
名 称 ピー エイチ ピー エル シー

3. 代理人

住 所 東京都渋谷区三田3丁目4番3号
三田第一長青ビル 電話03-3452-0441

氏 名 (7/82) 井理二 佐木 弘男



4. 補正対象書類名

明細書

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

<1> 請求の範囲を別紙のとおり修正する。

1. 出患者に固有の複数のパラメータを持つ患者の組織を、コンピュータ断層撮影を用いてスキャンニングする方法において、スキャンすべき組織を、血管内に注入される造影剤でコントラストを増強する方法であって、

造影剤の注入プロトコルを選択する段階と、

注入プロトコルを実施するに際して、組織のコントラストの増強のレベルを、注入プロトコルおよび患者に固有のパラメータに基づいて、注入後の経過時間の函数として予測する段階と、

前記段階は、患者の心臓血管系の全体に亘る造影剤の移動を定める数学的モデルを作成する段階と、

該数学的モデルに、患者に固有のパラメータとして、患者の既存情報、およびコントラスト増強の生理的なパラメータに影響を与える造影剤の固有性質を入力する段階と、

該数学的モデルにおいて、時間の経過として造影剤の濃度を計算する段階と、
エクセル等のコンピュータのコントラストの増強のレベルに基づいて、最適なスキャンの

ためのパラメータの組合せを決定する段階と、

前記手順が求められた画像をスキャンのためのパラメータの組合せによって、スキャンを実行する段階と、

を含むすることを特徴とする方法。

2. 指定の注入プロトコルにより血管内に注入された造影剤を受け入れる
患者の体内の組織において、組織のコントラストの増強レベルを、時間の経過と
して予測する方法であって、

患者の全身に亘る心臓血管系に造影剤の拡散を数学的に算定した、患者の初期
心臓血管系数学的モデルを作る段階と、

前記数学的モデルに、前記造影剤の特性に影響を与える患者の複数の固有のパ
ラメータを入力する段階と、

前記予算された注入プロトコルに対応するパラメータの組合せを前記数学的モ
デルに入力する段階と、

前述モデルを用いて、前記動作中の造影剤の投与速度を、決定された注入プロトコルに対する時間の関数として計算する段階と、
時間の関数としての前記製品のコントラスト増強のレベルとして、造影剤の予測濃度を時間の関数として表示し、該小限の装置と前記製品のコントラスト増強のレベルなどを比較し、それによって、CTスキャンを行なうことができる許容可能な開始時間と終成時間とを決定する段階と、
からなることを特徴とする方法。
3. おりの患者の軽症に対する患者の、構成的な操作がCTのコントラストの増強レベルと、特定の造影剤注入プロトコルを予測するようにプログラムされているコンピュータであって、
メモリーに備えたコンピュータと、
前記メモリー内にプログラムを有し、
前記プログラムは、コントラストの増強に対する生理学的なパラメータに影響を与える患者の出生の情報と造影剤の特定情報を受け入れる手段と、
オペンターカが選択した造影剤の両者の濃度を、時間の関数として計算して出力する手段と有し、
前記装置の両者の造影剤の濃度を計算するための手段は、血管を含む血管床と肺を含む肺血管床を含む人体の心臓血管系の数学的な語言モデルで構成されることとも、
各血管床への造影剤の移送を定める少なくとも1つの致分力型式と、
各臓器血管への造影剤の移送を定める少なくとも1つの致分方程式と、
からなることを特徴とするコンピュータ。
4. コンピュータ断層撮影装置と、
コンピュータ断層撮影装置に接続してその操作を制御するためのメモリーを有するコンピュータと、
前記コンピュータに記録されたプログラムとからなるコンピュータ断層撮影装置であって、
前記プログラムは、注入プロトコルの変動に先立って、注入プロトコルと見当づけるパラメータに基づいて注入プロトコルを実施した後の通過時間の閾値と

して頭部のコントラスト増強を予測する手段と、
上記されたコントラストの増強レベルに基づいて、局所なスキャン開始時間と局所なスキャン終了時間を作成する手段と、
前記シグナルをもつたスキャンの開始時間とスキャンの終了時間とに依ってスキャンを実行する手段とからなることを特徴とするコンピュータ断層撮影装置。
5. 増強の、その患者に既存のパラメータを対応する機械を、コンピュータ断層撮影装置でスキャニングするための注入プロトコルのパラメータの組合せを決定する方法であって、スキャンオペレーターが血管を血管内に注入される造影剤でコントラストを増強する方法において、
士の患者の両者のパラメータと特定の注入プロトコルに基づいて行なわれた注入時間の時間の関数として、スキャンすべき組織のコントラスト増強のレベルからなる射線強度閾値を生成する手段と、
前記予測される射線強度閾値に基づいて最適なスキャニングを行なうための注入プロトコルのパラメータの組合せを定める手段とからなり、
前記決定する段階は、前記予測される射線強度閾値を使って、組織のシグナルストラクチャのレベルを、予め選択された閾値を越えるように、注入速度と選択する注入時間と選択する注入速度を組み合わせて、組織のコントラスト増強レベルが、その閾値を超えると予測されようによりパラメータの組合せを用意することを包含する、
ことを特徴とする方法。
6. 造影剤注入手段、
前記装置注入器に接続してその操作を制御するためのメモリーを有するコンピュータと、
前記コンピュータのメモリーにあり、特定の注入プロトコルに基づいて、その当該患者の体格を持つ患者の特徴的なCTにおけるコントラストの増強レベルを予測する手段と有するコンピュータと、
が異なる方法で注入システムであつて、
さらに前記コンピュータプロограмは、
注入プロトコルと患者座表の字幕に基

づく通過時間の閾値として、組織のコントラスト増強レベルを予測するための手段と、
前記された組織のコントラスト増強レベルに基づいて最適な注入速度と、局所な造影剤の体積を決定する手段と、
からなることを特徴とするシステム。
7. 患者の、患者座表のパラメータを持つ患者の組織をスキャニングするためのコンピュータ断層撮影システムであって、スキャンされるべき組織が血管内に注入される造影剤によってコントラスト増強が行なわれるシステムにおいてコンピュータ断層撮影装置と、
前記コンピュータ断層撮影装置と連携する注入システムと、
メモリーを有し、注入システムとコンピュータ断層撮影装置との間に接続して接続するコンピュータと、
コンピュータのメモリーにあって、造影剤の注入に先立って、患者の両者のパラメータと選択された注入プロトコルに基づいて、組織に対する射線のコントラストの増強レベルを予測するための手段を持つコンピュータプログラムとからなる、
さらに前記プログラムは、造影剤の注入のための最適な注入プロトコルを決定する手段と、
その最適な注入プロトコルを実施するための手段を備えていることを特徴とするコンピュータ断層撮影システム。
8. 所々の患者の体格と特定の造影剤の注入プロトコルとから患者の組織的な特徴のCT上のコントラスト増強レベルを予測するためにプログラムされたコンピュータであって、
メモリーに備えたコンピュータと、
該メモリーにあり、周囲の血管管壁と造影剤の生物学的なパラメータに影響を与える造影剤の特定情報を受け入れる手段と、注入後の通過時間の閾値として造影剤の特定のコントラスト増強のレベルを予測して出力する手段と有するコンピュータプログラムと、
からなり。

さらにコンピュータプログラムは、注入プロトコルを最適化して、それによつてある手順決められたスキャニングの際にはわざって、少なくともコントラストの増強レベルをある閾値に保つ手段と、注入器に付して最適な注入プロトコルを選択する手段とを有することを特徴とするコンピュータ。
9. コンピュータ断層撮影装置によってスキャニングしようとする組織のコントラストの増強のために、患者に造影剤を注入するための注入プロトコルを決定する方法であつて、
患者の型になったパラメータに基づいて、該の予測される射線強度閾値を形成する手段と、
該強度となる身体領域の低用量のスキャニングからのフィードバックに基づいて予測される閾値に近いものを造影の前に示される組織強度閾値から1つを選択する手段とからなり、
前記選択する手段は、前記対象となる身体領域の実際の組織強度閾値を、前記強度のスキャニングから生ずる手段と、
予め決められた時間に亘って前記実際の組織強度閾値を積分する手段と、
前記積分された値と、それと対応する予め予測されている組織強度閾値の各々に対する相対性とを比較する手段と、
二種類の相対性によって、所望の予測される組織強度閾値として選択する手段と、
からなることを特徴とする方法。
10. コンピュータ断層撮影装置によってスキャニングしたい組織のコントラストを増強するために、患者に造影剤を注入するための注入プロトコルを決定する方法であつて、
上記された組織強度閾値を生ずる手段と、
四種のレベルを選択する手段と、
少なくとも予測するスキャニング時間に近い時間の割合、新規強度閾値が、
既に選択したレベルよりも大きい値に設定されるまで前記注入プロトコルを調節する手段と、
前記閾値が設定している部分に含まれている複数のスキャニング時間に対応す

と他の洞に亘って横断地盤間を複数することによって急激な開か時点と終了時点
を決定する段階上、
最大算定した複数区間を最適化して選択する段階上、
からなることを特徴とする方法。